Dr. JUAN JOSE LEUNDA

LAS ALTERACIONES BUCO-FARINGEAS EN LAS HEMOPATIAS

MONTEVIDEO
1 9 5 4

Dr. JUAN JOSE LEUNDA

LAS ALTERACIONES BUCO-FARINGEAS
EN LAS
HEMOPATIAS

MONTEVIDEO
1 9 5 4

con sus músculos gloso-estafilinos, que pretende separar las regiones de la boca de las de la garganta, es un límite teórico, solo una abertura, cortina indiferente aunque frecuentemente solidaria, a todos los procesos patológicos que comprometen la boca y la faringe.

Es ese mismo concepto anatomo-topográfico frío, el que confunde el capítulo de las anginas, creando dificultades en la enseñanza y haciéndolo difícil hasta en su definición.

Por eso no extraña encontrar autores que como *Marfán*, cuando escribió su muy buena monografía sobre las anginas —1929— o el maestro *Hutinel* en el tratado de "Les Maladies des Enfants" —1909— o más modernamente *Parkinson* de California —1950— en su tratado "Sobre las anginas y sus problemas asociados" todos ellos, comprendiendo las dificultades del capítulo, hayan esquivado el tema, no dando una definición concreta sobre las anginas.

Por eso no extraña tampoco de que otros autores que se han ocupado de este capítulo y han presentado una definición sobre las anginas agudas, esas definiciones estén sujetas a las más constructivas críticas, porque no se ajustan a la verdad clínica.

Es posible aceptar con algunos autores como *Dupré* o más modernamente como *Maduro* —1953— de que una angina es por definición solo la inflamación de la región amigdaliana?; o con otros autores como *Rocaz*, de que es solo la inflamación de la faringe bucal?; o solo la inflamación de la faringe y de las amígdalas como lo expresa *Canuyt?;* o solo la inflamación de las amígdalas o de todo el círculo peri-faríngeo de Waldeyer, como dice *Jochmann* y *Zarniko?*

El error de todas estas definiciones, ha sido la obstinación de los diferentes autores al querer continuar estudiando las anginas en clínica, con ese concepto frío anatomo-topográfico del siglo XIX.

Es cierto que hay algunas anginas, que pueden ser bastante sistematizadas a la logia amigdalina y como tipo de estas anginas se podían citar la angina críptica, la pultácea, la angina diftérica en su modalidad benigna y la angina de la mononucleosis. Solo para estos tipos anginosos podría admitirse de que una angina es solo la inflamación de la logia amigdaliana.

Hay otras anginas agudas, como las del neumo o las del estrepto que se localizan preferentemente sobre las amígdalas y

sobre la faringe. Solo para estos casos podría emplearse la definición de que las anginas son inflamaciones de las regiones faringo-amigdaliana.

Pero hay otras anginas y son la mayoría que no se limitan solo a las logias amigdalianas y faríngeas, sino que toman también el velo, la naso-faringe y la boca, como son las anginas enantemáticas de las eruptivas: de la escarlatina y del sarampión, las anginas de la difteria grave o maligna y las anginas hemopáticas de las leucosis.

Con este concepto quizá se podría definir anatómicamente una angina, diciendo que es una inflamación de las regiones faringo-palato-amigdalina. Pero ésta definición, todavía sería insuficiente, porque las anginas agudas en su etiología múltiple, suelen realizar en clínica procesos inflamatorios más universales. Por eso preferimos definir una angina aguda como la inflamación de la garganta o de la región buco-faríngea.

Sabemos que la garganta no es una región anatomo-topográfica, pero es una región clínica. Su estudio semiológico está condicionado no solo al estudio de las amígdalas, de la faringe, del velo y de la naso-faringe sino que corresponde todavía al de todas las regiones de la boca.

El estudio de las estomatitis, que por definición comprende las inflamaciones de la boca, ha tenido más suerte que el de las anginas. Su definición es más amplia, ya que se incluye en ella las inflamaciones de la mucosa de la boca y sus dependencias: labial, geniana, gingivodentaria, sub-lingual y la palatina, para detenerse en e pilar anterior, en el itmo de la garganta.

El estudio anatomo-topográfico de las estomatitis, es también arbitrario.

Es cierto que hay estomatitis que son bastante sistematizadas: la queilosis de la hipo-riboflavinosis; la gingivitis de las carencias; la gingivitis de las leucemias monocíticas; las glositis de *Hunter* de las anemias macrocíticas hipercrómicas, etc., etc.. Pero hay muchas estomatitis y son la mayoría, que no se limitan a una región determinada de la boca, que son más universales y que invaden no solamente casi todas las regiones de la boca, sino que franqueando los pilares, comprometen las regiones amigdalianas y faríngeas. Tales son, las estomatitis de los enantemas de las enfermedades eruptivas. Las estomatitis de muchos síndromes virósicos:

del Stevens-Joanson, de la enfermedad de *Reiter*, del síndrome de *Behcet*, del síndrome de *Mollarret*. Las estomatitis de muchos estado alérgicos graves, o las lesiones buco-faríngeas extendidas de las leucosis, sobre todo en los períodos terminales.

Como se ve, el capítulo clínico de las estomatitis, está íntimamente vinculado con el de las anginas.

Las regiones de la boca y las de la garganta, están íntimamente hermanadas desde su orígen, embriológicamente.

El ectodermo primitivo, invaginándose, replegándose sobre la parte anterior del tubo embrionario o proenterón, va a dar origen a la membrana faríngea, esbozo total de la cavidad buco-faríngea.

Del adosamiento de los cuatro divertículos del proenterón, con las cuatro invaginaciones del ectodermo, se van a formar los cinco arcos braquiales limitando las cuatro hendiduras. Del primer arco, se van a formar las regiones dependientes de la boca. De la unión del segundo, tercero y cuarto disco, el campo meso-braquial, que dará lugar a la lengua y al piso de la boca. Dentro de ese ambiente ectodérmico aparece la amígdala, como un injerto mesenquimatoso, incluído en el segundo surco braquial.

Toda la boca y toda la faringe están hermanadas desde su origen, embriológicamente.

Esa mucosa buco-faríngea que tiene un orígen embriológico común, tiene todavía de común una idéntica constitución histológica: mucosa pavimentosa plana, tipo Malpighiano, desde la boca hasta el cardias en el digestivo y hasta las cuerdas vocales en el respiratorio.

Esa mucosa que se extiende desde la boca hasta la faringe, con el mismo origen embriológico y con la misma constitución histológica, tiene todavía de común como órgano de defensa los mismos sectores conjuntivos-vasculares y linfáticos del retículo, lo que explica los mismos mecanismos defensivos fisio-patológicos de la región, frente a la noxa agresiva de etiología más variable.

Las alteraciones de la boca y de la garganta pueden obedecer a múltiples etiologías: infecciosas — tóxicas — medicamentosas — metabólicas — endócrinas — carenciadas — vitamínicas y alérgicas, que el clínico debe saber conocer para interpretar su fisio-patología. Pero cualquiera que sea el agente etiológico responsable de una lesión, sobre la región que nos ocupa, el mecanismo fisio-patológico de todas las lesiones buco-faríngeas es siempre el mismo

y el estudio clínico de esas alteraciones, debe estar orientado no con bases anatomo-clínicas, sino con el concepto fisio-patológico que enseña la patología general.

En toda inflamación de la garganta, cualquiera que sea su etiología, hay una primera etapa congestiva: garganta roja. Luego puede haber una etapa exudativa con exudación leucocitaria o fibrinosa: garganta con exudado blanco: pultáceo o críptico o membranoso. Después puede haber una etapa alternativa lenta o rápida, necrobiosis o necrosis, con lesiones ulcerosas o gangrenosas.

En resúmen: toda la región buco-faríngea tiene una solidaridad embriológica, histológica fisio-patológica y clínica, que no permiten establecer límites "tranchant" entre la estomatología y la faringología.

Establecido este primer gran concepto etiológico-fisio-patológico y clínico, es necesario tener presente otro hecho fundamental: todas las alteraciones de la boca y de la garganta, todas las estomatitis y todas las anginas, repercuten siempre en forma más o menos intensa sobre el histiocitario, creando alteraciones citológicas-químicas y físico-químicas de la sangre, que el clínico debe conocer.

Es teniendo en cuenta este panorama y considerando solo las alteraciones cito-hematológicas de la sangre, que hemos confeccionado este cuadro, (figura 1) para el estudio de las anginas, donde muestra por una parte, las anginas con hiper-leucocitosis y por la otra, las anginas leucopénicas.

Este mismo cuadro puede aplicarse al estudio de las estomatitis, desde el punto de vista hematológico.

Pero en esta clase, no debemos tratar las alteraciones hemopáticas de las lesiones buco-faríngeas: el tema sería enorme.

Hoy debemos limitarnos a estudiar solo las alteraciones buco-faríngeas en las hemopatías.

La expresión Hemopatías, de hemo-sangre y de patía-sufrimiento, se emplea en clínica para estudiar las alteraciones de la sangre-periférica o de los órganos hematopoyéticos— preferentemente para las que interesan o parecen interesar primitivamente el histiocitario.

Todas las alteraciones del histiocitario, ya sean primitivas o

secundarias, pueden determinar alteraciones más o menos llamativas sobre la buco-faringe.

Como esquema de ordenación de las alteraciones hemopáticas pueden estudiarse: 1º) las enfermedades a predominancia de la

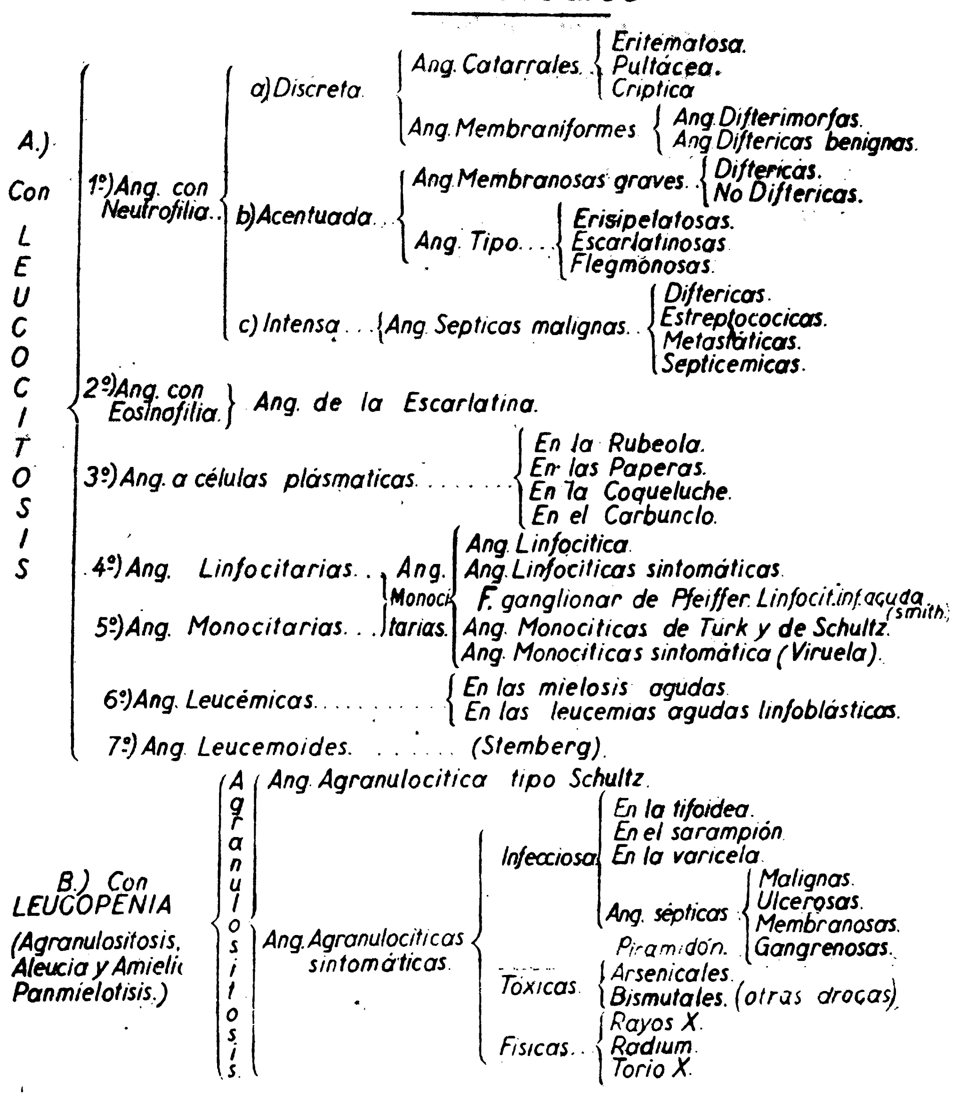


Fig. Nº 1

eritropoyesis; 2º a predominancia de la leucopoyesis; 3º) a predominancia de la trombopoyesis y 4º) las diferentes enfermedades del sistema retículo-endotelial.

Dentro de este concepto hematológico de las hemopatías no

vamos a tratar las retículo-endoteliosis tales como: la enfermedad de *Gaucher*, de *Niemann-Pick*, de *Schuller-Cristian*, de *Hodgkin*, etc., etc. que tomando los distintos sectores del retículo, pueden dar secundariamente alteraciones de la buco-faringe.

Tampoco nos vamos a detener mayormente sobre las hemopatías de la serie megacariocítica.

Las hemopatías de la serie megacariocítica, se caracterizan por las hemorragias.

Dentro del grupo de las hemopatías hemorrágicas caracterizadas por alteraciones del sistema trombocitario, aparecen en primera fila los ESTADOS PURPÚRICOS con el púrpura constitucional de *Werlhof* o hemogénea de *Weil.*

Las hemorragias cutáneas, petequias o equímosis que caracterizan a los púrpuras, suelen determinar también hemorragias mucosas: epístasis, gingivorragias, hemorragias cutáneas y mucosas que aparecen sin causa justificada, pero que encuentran su explicación en el síndrome vásculo-humoral, caracterizado: por plaquetopenia, cuágulo irretractil, alteraciones vasculares y tiempo de sangría prolongado. Son todos estos trastornos con un tiempo normal de coagulación, las características hematológicas del púrpura trombocitopénico.

Las hemopatías hemorrágicas, pueden ser determinadas sin alteraciones de la serie megacariocítica, por un trastorno en la coagulación de la sangre, como consecuencia de las alteraciones bioquímicas del plasma, que retardando la formación de la protrombina, explica los trastornos de la coagulación y las hemorragias que por causas expontáneas o banales, sobre todo al nivel de las encías y de toda la buco-faringe, pueden encontrarse en la familia de los hemofílicos.

Dentro de este tipo de estados hemorragíparos que pueden presentar alteraciones buco-faríngeas existe otro grupo, que no encuentra su explicación ni en el trombocitario como el Werlhof, ni en el de los trastornos en la coagulación como la hemofilia, ya que están vinculados a la carencia en Vitamina C. — como puede demostrarse en las dosificaciones de los sueros: nos referimos al escorbuto infantil o Enfermedad de *Barlow.*

El escorbuto puede presentar todas las variedades del síndrome hemorrágico: hemorragias sub-periósticas, óseas, articulares, buco-

faríngeas, siendo muy característica la GINGIVITIS ESCORBUTA: hemorrágica, membranosa, frecuentemente ulcerosa.

Otro estado trombocitopénico, sin otras alteraciones humorales o vasculares, pero que no da generalmente repercusión en la rinofaringe, es el llamado púrpura reumatoide de *Schoenlein*, o mejor toxicosis capilar hemorrágica de *Frank*, para expresar su patogenia de toxicosis vascular, seguramente de naturaleza alérgica.

Dentro del capítulo de las alteraciones predominantes de la eritropoyesis, están todas las hemopatías que caracterizan los SINDROMES ANÉMICOS.

Todos los síndromes anémicos, sean ellos primitivos o secundarios, que sean hipercrómicos tipo pernicioso o hipocrómico tipo cloro —anemia— muestran la decoloración de la piel y sobre todo marcada al nivel de las mucosas.

La decoloración de la mucosa buco-faríngea, es muy característica. Discreta en las anemias hipocrómicas, suele ser intensa en las hipercrómicas tomando frecuentemente esta palidez un color amarillo limón, por la hemolisis que la acompaña. Esta coloración pálida amarillo limón —sub-ictérica o ictérica— suele ser particularmente intensa en las ictericias hemolíticas.

Dentro de la patología buco-faríngea de las anemias, tiene particular expresión clínica sobre la región que nos ocupa la GLOSITIS DOLOROSA DE HUNTER, tan característica de la anemia perniciosa: lengua roja, a veces con vesículas óflictenas, generalmente lengua roja lisa, por atrofia papilar y mucosa resquebrajada, poniendo los elementos sensitivos del corio mucoso y sub-mucoso en contacto con el medio irritativo bucal, lo que explican las algias de estas glositis.

Este capítulo de las anemias graves —tipo pernicioso, hipercrómico, megaloblástico y leucopénico de la enfermedad de *Biermer*— tiene un particular interés para nosotros por las manifestaciones bucales tan características que frecuentemente presentan estos enfermos.

Entramos ahora en el capítulo más interesante de las alteraciones buco-faríngeas, el relacionado a las alteraciones hemopáticas, vinculadas a la leucopoyesis. Dentro de este enorme tema vamos a limitar esta exposición a estudiar solo las enfermedades del histiocitario que tienen marcada predilección por la buco-faringe, considerando solo cinco grandes capítulos: 1º) las hemopatías mono-

cíticas de la MONONUCLEOSIS INFECCIOSA; 2º) las hemopatías agranulocíticas aplásicas parciales de las AGRANULACITOSIS; 3º) las hemopatías granulocíticas hiperplásicas difusas de las LEUCEMIAS MIELOIDES; 4º) las hemopatías linfocitarias, de las LEUCEMIAS LINFOIDES; y 5º) las hemopatías monocitarias de las LEUCEMIAS A MONOCITOS.

LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

En el estudio de la enfermedad de *Pfeiffer*, a través de los diferentes trabajos que se han publicado, surgen dos hechos:

1º) Que los clínicos del final del siglo XIX y los del principio del XX conocieron esta afección en sus cuadros clínicos más salientes: ganglionares y anginosos.

2º) Que los adelantos serológicos y hematológicos de los últimos años, han permitido, complementando los conocimientos clínicos que se tenían de esta enfermedad, separar de ella diferentes estados ganglionares y anginosos, que no le pertenecían así como el de relacionar a este mal, diferentes síndromes infecciosos generales o poliviscerales, que le pertenecen.

Pfeiffer en 1889, describió con el nombre de "Fiebre Ganglionar" una enfermedad contagiosa, epidémica, frecuente en el niño, caracterizada por adenopatías sobre todo cervicales, con fiebre y garganta roja; a veces con hígado y bazo aumentado de volumen Llamó la atención sobre la evolución benigna de esta enfermedad.

Pfeiffer no constató nada más que las adenopatías del cuello y no dejó ningún informe hematológico.

Se discute si fué *Pfeiffer* el primero que reconoció este mal o si fué el pediatra ruso *Filatow* que en 1885, describió con el nombre de "Adenitis Idiopática" una afección ganglionar generalizada. *Filatow* en su libro de 1889 —"Diagnóstico y Semiología de la Enfermedad de la Infancia"— considera que su desrcipción de 1885, es distinta de la enfermedad de *Pfeiffer* por su generalización ganglionar. Es seguro que la "adenitis Idiopática" de *Filatow*, correspondía a la "Fiebre Ganglionar".

Es evidente que la descripción de Pfeiffer, aunque incompleta, identificó una enfermedad nueva, dándole lo fundamental de su clínica, las adenopatías del cuello e indicando desde el punto de

vista epidemiológico sus características principales de enfermedad predominantemente infantil, contagiosa y epidémica.

Deussing — 1918— destacó la importancia de las anginas, sobre todo membranosas del tipo difteroide en el curso de la fiebre ganglionar. *Deussing* tiene todavía el mérito de haber sido con *Turck* —1907— uno de los precursores de las conquistas hematológicas ya que consiguió las leucocitosis discretas con neutropenia y con linfocitosis altas hasta el 94%.

En realidad la etapa hematológica se inicia después de 1920. como consecuencia de los trabajos de *Sprunt* y *Evans* —1920— que estudiando 6 enfermos febriles, con adenopatias generalizadas, con angina y con bazo grande, encuentran en la sangre, mononucleosis elevadas. Estos autores describieron estos casos, con el nombre de "Mononucleosis Infecciosa" sin hacer referencia para nada a la Fiebre ganglionar de *Pfeiffer.*

Tidy y *Morley* en Inglaterra —1921— estudiando un niño de 8 años con clínica y hematología similar a los casos de *Sprunt* y *Evans,* llegaron a la conclusión de que la mononucleosis infecciosa y la fiebre ganglionar eran enfermedades idénticas.

En 1922, el trabajo fundamental de *Schultz,* basado en 7 casos de enfermos jóvenes de 12 a 27 años, que presentaron anginas graves membranosas, febriles, con hepato-esplenomegalia y donde el estudio hematológico reveló una mononucleosis elevada, sin otras alteraciones histiocitarias, hizo catalogar a estos enfermos con el nombre "Anginas monocíticas".

Las investigaciones serológicas de *Davidsohn, Paul* y *Bunnell,* vinieron poco después a completar el estudio de esta enfermedad.

Davidsohn —1929— "Anticuerpo Heterófilos en el curso de los pacientes con enfermedad sérica" describió en la sangre de los pacientes inyectados por suero, la presencia de hetero-aglutininas para los glóbulos rojos del carnero.

Paul y Bunnell —1932— "La presencia de anticuerpos heterófilos en la mononucleosis infecciosa" mostraron en el estudio de 4 enfermos con fiebre ganglionar, la presencia de altas aglutinaciones para los glóbulos rojos del carnero.

Davidsohn —1938— con las pruebas de absorción con los riñones de cobayo, afina la especificidad de la reacción de *Paul.*

La reacción de *Paul* y *Bunnell,* completadas por las pruebas

de absorción de *Davidsohn*, así como las modificaciones hematológicas tan características de esta afección, han venido a complementar el estudio clínico de esta enfermedad.

Las últimas investigaciones de interés clínico en la mononucleosis infecciosa, se refieren a las formas nerviosas y a las formas crónicas.

Las investigaciones hematológicas, la interpretación de los mononucleares atípicos en la mononucleosis infecciosa, no es fácil para los hematólogos principiantes y mismo para aquellos que no le han deparado una atención particular a este capítulo. Por eso se explican los diferentes nombres con que ha sido bautizada esta enfermedad: Angina monocítica (*Schultz*); Fiebre ganglionar linfoide (*Glanzmann*); Adeno-linfoiditis aguda benigna (*Chevallier*); Angina linfo-monocítica (*Sabrazés*), son nombres diferentes pero que corresponden a una misma enfermedad, a la mononucleosis infecciosa. Esta designación es la que ha encontrado mayor acogida, porque ella incluye a todos los mononucleares, al linfocito, al monocito y a todos los mononucleares alterados.

En lo que respecta a las clasificaciones, cuando *Pfeiffer* describió esta enfermedad, no vió en ella nada más que la forma ganglionar. Es justo consignar sin embargo, que es la forma más frecuente y la que mejor caracteriza a esta afección.

Luego los distintos autores que se ocuparon de esta enfermedad, notaron la frecuencia y la importancia de la angina. Por eso, *Lhendorff* y *Schwarz* —1932— en el estudio clínico de la enfermedad de *Pfeiffer*, consideraron además del tipo ganglionar el tipo anginoso.

Las investigaciones hematológicas y serológicas, multiplicaron pronto la clasificación de las formas clínicas.

Tidy —estudiando la epidemia inglesa de 1930—, amplió la clasificación de *Lhendorff* y *Schwarz*, agregando a las formas ganglionares y anginosas, la "Forma febril".

Baldridge, Rohner y *Hansmann*, clasificaron la fiebre ganglionar en cinco tipos: 1º) tipo agudo séptico; 2º) tipo febril con ganglios; 3º) tipo febril con angina; 4) tipo abdominal y 5º) tipo atenuado.

Glanzmann en su libro de 1930, estudió la fiebre ganglionar

desde el punto de vista evolutivo en 3 períodos: 1º) incubación; 2º) prodrómico; 3º) febril. Luego clasifica este último período en 6 tipos clínicos diferentes, según su predominancia sintomática: 1º) tipo séptico; 2º) tipo anginoso; 3º) tipo faríngeo; 4º) tipo toráxico; 5º) tipo abdominal y 6º) tipo prolongado.

Chevallier, en su monografía sobre "La adeno-linfoiditis aguda benigna" de 1928, hace nuevas clasificaciones teniendo en cuenta la predominancia topográfica de las adenopatías y considera las formas inguinales, abdominales y toráxicas.

Las formas esplénica-hepato-esplénicas-ictéricas y hemorrágicas, aunque poco frecuentes o mal conocidas, son interesantes de conocer por las dificultades que presenta su diagnóstico.

En estos últimos años las formas nerviosas de la mononucleosis infecciosa, han determinado diferentes informaciones. La mayor parte de ellas se refieren a sindromes meníngeos o meníngeo-encefalíticos cuya significación es tan obscura, como la etiopatogenia de la enfermedad que nos ocupa.

Ultimamente se ha insistido sobre las formas crónicas de la mononucleosis. El trabajo tan documentado de *Isaacs* —1948— referente a 206 casos de mononucleosis, muestra que 53 enfermos hicieron formas prolongadas desde 3 meses hasta 6 años, con clínica de astenia, dolores vagos, fatiga, hipotensión, hipoglucemia, con persistencia de los linfocitos atípicos que caracterizan a la mononucleosis infecciosa.

Nosotros hemos estudiado en estos últimos años con el hematólogo Dr. *Canzani*, varios centenares de enfermos bien identificados. Hemos encontrado los tipos clínicos más variados y nos explicamos las múltiples formas que se describen en esta enfermedad.

Basados en nuestras observaciones, estudiaremos las formas de la mononucleosis infecciosa en dos grandes capítulos:

a) *Formas comunes:* comprenden las formas ganglionares y las formas anginosas.

b) *Formas menos frecuentes:* comprenden las formas febriles, nasales, pulmonares, abdominales, esplénicas, ictéricas, hemorrágicas y del sistema nervioso.

FORMAS GANGLIONARES. — La hipertrofia ganglionar constituye en el curso de la mononucleosis infecciosa, el síntoma dominante de la enfermedad. Las adenopatías pueden ser precoces o tardías, grandes o chicas, localizadas o generalizadas, pero la

hiperplasia ganglionar, es el síntoma más constante y de mejor orientación clínica, en el diagnóstico de esta afección.

Estas adenopatías tienen como característica clínica, su generalización, pero son predominantemente cervicales y sobre todo topográficas a las partes altas de las regiones carotídeas. Los ganglios sub-maxilares son menos característicos. Los axilares, los inguinales y los epitrocleanos, menos marcados.

No obstante las adenopatías en el curso de la mononucleosis ínfecciosa, pueden aparecer con topografía dominante en otras regiones. Es según esa predominancia topográfica de los ganglios en las distintas regiones, que se han descripto las formas: cervicales, axilares, inguinales, mesentéricas y traqueo-brónquicas.

Prácticamente es necesario recordar que aunque el ataque ganglionar es más o menos universal, los más frecuentemente comprometidos son los ganglios cervicales. El ataque de los ganglios retro-carotídeos, son los que mejor orientan el diagnóstico.

Las recaídas son bastante frecuentes en el curso de esta enfermedad y cada nuevo empuje evolutivo se caracteriza a veces por la aparición o la exageración de los signos accesorios, pero más frecuentemente por la reagudización de los síntomas principales que caracterizaron la enfermedad, generalmente por nuevos empujes ganglionares o anginosos, con fiebre.

Uno de nuestros enfermos, que presentó como clínica grandes adenopatías, tuvo en el curso de su evolución, que se prolongó durante tres meses, frecuentes recaídas, acompañándose cada una de ellas, de grandes empujes ganglionares.

J. G. joven de 23 años, consultó porque desde hacía una semana notaba bultos en el cuello, malestar de garganta y decaimiento.

Enfermo de aspecto general bueno, febril, 38º. Presentaba un cuello globuloso, distendido en sus logias carotídeas, constituído por grandes masas ganglionares bilaterales. Ganglios no dolorosos, solo un poco sensibles expontáneamente y a la palpación, molestaban al enfermo solo en los movimientos de lateralidad del cuello. Duros de resistencia más bien elástica, de tamaño variable, desde un poroto al de una aceituna o al de una nuez, no adherentes, ni a la piel ni a los planos profundos, tenían solo una movilidad relativa, ya que estaban reunidos entre ellos en paquetes, por reacciones peri-ganglionares y del tejido celular, celulitis del cuello.

Estas masas ganglionares y peri-ganglionares, daban por su tamaño una deformación bien visible del cuello, sobre todo marcada del lado izquierdo, como puede verse en la foto que presentamos:

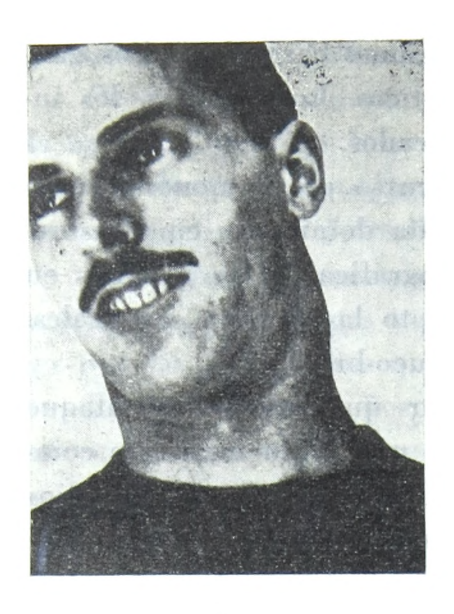


Fig. Nº 2

El ataque ganglionar era universal. Los ganglios axilares menos grandes que los cervicales y los inguinales más pequeños que los axilares, los cuales eran de tamaño variable, desde el de un poroto al de una avellana. Los ganglios epitrocleanos más pequeños que los anteriores, eran no solamente palpables, sino visibles a la inspección.

Tenía además ganglios ilíacos profundos fácilmente palpables. La radiografía del tórax sobre todo las laterales, mostraban que los ganglios mediastínicos, no habían escapado a esta agresión linfática universal.

El hígado no agrandado era sensible a la palpación y el bazo percutible y palpable, era también doloroso. Desde que conocimos la estadística de *Lettner* de 10 casos, con fractura expontánea del bazo en el curso de la mononucleosis infecciosa, somos muy prudentes en la palpación esplénica.

Boca y faringe: tenía las mucosas bucales y faríngeas congestivas, con una amigdalitis roja, eritematosa simple.

Los exámenes de sangre practicados repetidamente por el Dr. *Canzani*, mostraron las alteraciones características de la mononucleosis infecciosa.

El examen de sangre del 2 de Mayo de 1941, al octavo día de haber iniciado su enfermedad, dió las siguientes modificaciones: glóbulos rojos: 5.200.000; hemoglobina: 110; valor globular: 1; glóbulos blancos: 18.000; neutrófilos: 25% ; eosinófilos y basófilos: 0%; monocitos: 5%; linfocitos: 70%.

Un nuevo examen de sangre practicado 15 días después informó: glóbulos rojos: 5.250.000; hemoglobina: 103; valor globular: 1; leucocitos: 7.800; hemograma: netrófilos: 49%; (juveni-

les 2, bastones 6) eosinófilos: 1,5%; basófilos: 2,5%; monocitos: 10,5%; linfocitos: 37%.

En ambos exámenes la serie linfocitaria mostraba las alteraciones morfológicas características de la mononucleosis infecciosa.

Las reacciones de *Paul* y *Bunnell*, fueron francamente positivas.

Durante más de 2 meses este enfermo presentó fuertes recaídas, caracterizadas por nuevos empujes ganglionares, acompañados generalmente por un poco de fiebre.

Además permaneció durante un tiempo con trastornos auditivos, con una hipoacusia molesta para el enfermo.

Este caso evolucionó favorablemente.

El enfermo examinado después de los 3 meses mostraba todavía pequeñas adenopatías cervicales, aunque los exámenes hematológicos informaban que las alteraciones sanguíneas se habían normalizado completamente.

Los ganglios en la mononucleosis infecciosa expresados en forma esquemática, pueden presentarse de 3 maneras diferentes: 1º) pequeños ganglios, que hay que buscarlos; 2º) ganglios grandes, que se palpan y se ven; y 3º) ganglios enormes, con peri-adenitis y celulitis, realizando el tipo del llamado cuello pro-consular.

Las adenpatías discretas deben ser más comunes de lo que se cree, pero las pequeñas hiperplasias ganglionares hace que estos enfermos no sean frecuentemente identificados. Estas formas atenuadas de la fiebre ganglionar, son generalmente descubiertas por el médico, que es sorprendido por la existencia de adenopatías anormales y a veces bazo, en niños con pocas alteraciones generales.

Dentro de esta modalidad donde la mayor parte de los enfermos pasan ignorados, los hijos de los médicos o los hijos únicos, suelen ser los más frecuentemente identificados, ya que la presencia de ganglios en el cuello, despierta siempre en estos ambientes, la preocupación de la tuberculosis.

En el año 1932, veíamos en consulta con el Maestro *Morquio*, al hijo de un médico de 7 años de edad, raquítico, flaco, inapetente, con una micro-poli-adenopatía del cuello, con descreta esplenomegalia. La fiebre controlada varias veces por día, acusaba solo una pequeña febrícula, siempre por debajo de 38º.

Se temía una tuberculosis, aunque no existían antecedentes familiares ni personales.

Los estudios radiológicos, bacteriológicos y biológicos tuberculínicos, permitían eliminar la etiología del bacilo de Kock.

Los exámenes de sangre mostraron dentro de una discreta leucocitosis una neutropenia con franca elevación linfo-monocitaria. Los mononucleares presentaban las alteraciones morfológicas que caracterizan a la enfermedad de *Pfeiffer.*

El caso evolucionó favorablemente y fué catalogado con razón, como forma atenuada ganglionar de la Mononucleosis infecciosa.

Hemos mostrado dos casos bien característicos de la forma ganglionar de la enfermedad de *Pfeiffer.* Uno de ellos con gruesa adenopatía, representa el tipo llamado esporádico, frecuente sobre todo en el niño grande y en el adolescente. Estos casos de fiebre ganglionar con grandes adenopatías generalizadas y con frecuente esplenomegalia, plantean en clínica el diagnóstico diferencial, con las distintas leucosis o con las afecciones ganglionares del S.R.E. de pronóstico siempre inquietante.

El otro caso con discretas adenopatías, sin mayores alteraciones del estado general, representa el tipo epidémico del niño, descripto por *Pfeiffer.* Estos casos con adenopatías discretas, en niños con estado general malo, con o sin síntomas respiratorios, plantean el diagnóstico diferencial, con la tuberculosis.

La otra forma ganglionar, con peri-adenitis y celulitis del cuello, la describiremos dentro de las formas anginosas, porque plantea el diagnóstico diferencial con la angina diftérica en su forma maligna.

Formas Anginosas: Las anginas agudas representan en la clínica de las enfermedades infecto-contagiosas frecuentemente un síntoma, cuya verdadera significación debe ser convenientemente interpretada.

La mayor parte de los casos que nosotros hemos identificado como mononucleosis infecciosa, han correspondido a enfermos que consultaron por su garganta.

La angina puede aparecer pues, como la primera manifestación de la fiebre ganglionar. A veces puede ser la única expresión de esta enfermedad.

Generalmente estas anginas se acompañan de otros síntomas, en particular de adenopatías, que por desbordar las regiones co-

lectoras de los linfáticos faríngeos, por su generalización, orientan pronto el diagnóstico en favor de la infección monocítica.

No existe ningún tipo anatomo-clínico-anginoso, que no pueda ser determinado por esta enfermedad.

En nuestra documentación clínica hemos encontrado las formas anginosas más variadas: eritematosas simples; eritemato-leucocitarias (crípticas o pultáceas); eritemato-membraniformes o membranosas, flegmonosas, ulcerosas, necróticas, hemorrágicas y gangrenosas.

Las más frecuentes, son las formas eritematosas simples o eritemato-leucocitarias, conocidas desde la memoria de *Pfeiffer* y las difteroides o membraniformes, conocidas después de los trabajos de *Deussing.* Sobre estas anginas tenemos muchas historias clínicas. Es que frecuentemente somos consultados por anginas rojas o blancas, leucocitarias o fibrinosas, que se prolongan durante días y en las que el médico ha creído encontrar con el estudio bacteriológico, la razón etiológica del mal, cuando en realidad es el hematólogo el que aclara el diagnóstico.

Las anginas flegmonosas o pseudo-flegmonosas uni o bilaterales, puras o con exudados blancos, son también bastante frecuentes.

Uno de nuestros casos ha sido particularmente interesante: se trataba de una niña de 3 años que ingresó al Centro Antidiftérico con el diagnóstico de difteria flegmonosa. Su enfermedad se había iniciado hacía 6 días, con fiebre elevada, hinchazón del cuello y respiración ruidosa. Tenía una rinitis bilateral mucosa y purulenta, con conjuntivitis. Cuello globuloso por adenitis, peri-adenitis y celulitis. Amígdalas enormemente tumefactas, globulosas, sobre todo la derecha, que obstruyendo el carrefour faríngeo, explicaban con la rino-faringitis, la obstrucción mecánica con respiración ruidosa. Esta amigdalitis flegmonosa bilateral, se acompañaba de islotes membranosos blancos. Tenía además micro-poli-adenopatía generalizada y esplenomegalia.

El diagnóstico de flegmón de garganta fué eliminado en este caso por tratarse de una niña de 3 años y porque las adenopatías generalizadas no podían corresponder a un simple proceso flegmonoso faríngeo.

Esta niña con aspecto grave, con su rinitis, con cuello proconsular y con su angina membranosa y flegmosa, planteó el diagnóstico de difteria grave en la modalidad pseudo-flegmonosa.

La conjuntivitis, las adenopatías generalizadas y la esplenomegalia, junto con la poca extensión membranosa para un proceso diftérico grave en el niño, tan inflamatorio y al sexto día de evolución, apartaban el diagnóstico de la difteria. Los cultivos nasofaríngeos repetidos, fueron siempre negativos al *Loeffler.*

Los exámenes hematológicos y serológicos, mostraron que se trataba de una mononucleosis infecciosa.

Ultimamente fuimos llamados por un especialista de garganta al Hospital Italiano para ver un enfermo que planteaba el diagnóstico de difteria maligna.

Se trataba de un joven de 25 años, enfermo desde hacía 4 ó 5 días con dolor de garganta y tumefacción del cuello. Febril 39º, aspecto ligeramente tóxico, boca entre abierta con dificultad respiratoria, sobre todo inspiratoria por obstrucción mecánica rinofaríngea, presentaba un cuello pro-consular por celulitis lateral y mediana, sobre todo derecha. Tenía en su faringe un enorme proceso inflamatorio bilateral tipo flegmonoso, que englobaba sobre todo las amígdalas, los pilares y la "luette". Al nivel de las logias amigdalinas, sin desbordarlas, presentaba un abundante exudado blanco, más leucocitario que fibrinoso. Tenía adenopatías cervicales posteriores, altas y retro-accipitales, presentando además ganglios inguinales, menos marcados los axilares, con bazo discretamente agrandado.

Este enfermo planteaba el diagnóstico diferencial: a) con los flegmones amigdalianos; b) con la difteria flegmonosa maligna; c) con las anginas hemopáticas.

El cuello pro-consular por celulitis, se diagnostica mejor viéndolo que tocándolo. Es cierto que la percusión de la piel del cuello con un dedo, determina en estos casos una sensación táctil y visual de edema de la región muy característico. Pero insistimos en la importancia de la inspección de la región, antes de estudiar la palpación y la percusión, porque hemos ido a muchas consultas, donde los médicos desconociendo la clínica de la celulitis, nos habían informado, de que estos enfermos no tenían nada en el cuello, porque no encontraban ganglios. Estos médicos no conocían los cuello pro-consulares y no habían sabido interpretar la fisio-patología de los procesos tóxicos del cuello, que desbordando el ganglio y el peri-ganglio, determinan las infiltraciones celulares, de los llamados cuellos pro-consulares.

CUELLOS PRO-CONSULARES EN LA DIFTERIA MALIGNA:



Fig. Nº 3



Fig. Nº 4

El cuello pro-consular es constante en las difterias malignas. Suele ser frecuente en la mononucleosis infecciosa del niño grande y del adolescente. Aparece a veces a título de excepción en las estafilococias malignas de la cara o en las estreptococias faríngeas, ambos procesos piógenos complicados de sepsis. Estos últimos procesos bacterianos acompañados de celulitis suelen ser de fácil identificación por la clínica de las lesiones cutáneas o faríngeas que las acompañan.

En lo que respecta a la diferenciación de los cuellos de la difteria maligna con los de la mononucleosis, el diagnóstico clínico suele estar lleno de dificultades, porque pueden ser absolutamente similares en estos casos. Solo el examen general de los ganglios, pero sobre todo los estudios bacteriológicos y hematológicos, pueden aclarar debidamente la etiología de estos procesos de infiltración celular del cuello.

El diagnóstico de flegmón de garganta en este enfermo, parecía ser eliminado, por la simetría del proceso inflamatorio faríngeo, por la ausencia de trismus y por la presencia de adenopatías que desbordaban los linfáticos colectores faríngeos: adenopatías cervicales posteriores, inguinales y axilares.

El diagnóstico de difteria maligna parecía también poco probable, porque había mucho proceso inflamatorio y pocas membranas, porque el exudado permanecía encerrado en la logia amigdalina, porque el exudado era más leucocitario que fibrinoso y porque las adenopatías posteriores del cuello y extra cervicales, no podían ser responsables de una difteria faríngea.

Parecía evidente que se trataba de una angina hemopática. Dentro de este capítulo el aspecto de la angina, más inflamatorio que alterativo y sin antecedentes tóxicos medicamentosos, no parecí a corresponder a una agranulocitosis. Por otra parte el carácter de la angina, la agudez del proceso inflamatorio, la falta de cuadro hemorrágico y anémico y el aspecto del enfermo, no parecían corresponder tampoco a una leucosis. No quedaba sino para aceptar el capítulo de la mononucleosis infecciosa, cuya clínica parecía evidente por el aspecto del enfermo, por su garganta y por sus adenopatías.

Pero el diagnóstico de una angina hemopática, clínico, es siempre un diagnóstico de probabilidad. Es solo por la leucocitosis, por el hemograma, mielo, espleno y adenograma, que se puede diagnosticar en clínica correctamente una hemopatía.

La leucocitosis de urgencia, con hemograma y plaquetas normales, orientó prontamente el capítulo en favor de la mononucleosis. Leucocitosis discreta 12.000; neutropenia con linfocitosis y sin plaquetopenia, apartaban la idea de las leucosis y de las agranulocitosis. La leucocitosis discreta con neutropenia y alteraciones características de los linfocitos, junto con la rección serológica de *Paul*, nos permitían afirmar el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa, en su clínica de cuello y de garganta, tan similar a los cuellos y a las gargantas de las difterias malignas, cuyas fotos presentamos, para que se objetive bien este capítulo.

Sobre este tipo de angina pseudo-flegmonosa o membranosa intensa, con celulitis del cuello, que puede similar muy bien clínicamente la difteria grave y la difteria maligna, no nos vamos a detener. *No conocemos ninguna otra enfermedad que pueda simular mejor la difteria maligna,* que la mononucleosis infecciosa en su forma anginosa. Sobre la difteria maligna y la mononucleosis infecciosa publicamos un trabajo de conjunto que presentamos en colaboración con el Profesor *Salveraglio.*

La mononucleosis infecciosa suele realizar a veces, el tipo de

la angina ulcerosa. Sobre el tipo de la angina ulcerosa tenemos 3 observaciones en adultos jóvenes. Uno de los enfermos fué atendido en el Centro Antidiftérico, los otros 2 casos en colaboración con los. Dres. *Raúl Piaggio Blanco* y *Mario Rius.*

Sobre la forma anginosa hemorrágica de la mononucleosis infecciosa, tenemos varias observaciones, una de ellas particularmente interesante que estudiamos con el Profesor *Pedro Regules.* Ella planteó el diagnóstico diferencial primero con la diftérica maligna y después con las otras anginas hemopáticas graves y frecuentemente mortales: I.Z. de 17 años, sana sin antecedentes familiares ni personales de importancia. Inicia su enfermedad el 16 de Octubre de 1941, con malestar general, fatiga, dolores vagos, sobre todo cervicales y ligera fabrícula. A los 5 días de este principio insidioso, acusó dolor intenso de garganta, con llagas, tumefacción del cuello bilateral, con fiebre por encima de 38º y astenia profunda, por lo cual fuimos consultados.

Se trata de una enferma de aspecto grave, decaída, pálida, tóxica, que se quejaba sobre todo a la deglución y que presentaba un cuello tumefacto en las dos logias carotídeas, por ganglio, periganglios, más marcada a la derecha. Tenía una angina pseudo-flemonosa, membranosa y francamente hemorrágica bilateral, con fetidez acentuada del aliento. Además, adenopatías occipitales, submaxilares, axilares e inguinales, con bazo palpable.

En resúmen se trataba de una angina membranosa y flegmentosa, francamente hemorrágica bilateral, de aspecto grave, que planteó el diagnóstico clínico con la difteria y con las anginas hemopáticas.

Los exámenes bacteriológicos y la reacción biológica de *Schick* que fueron negativos, permitieron eliminar la difteria.

Los estudios hematológicos, mostraron el atipismo característico de los mononucleares y sobre todo la reacción serológica de *Paul* y *Bunnell* que fué positiva, permitieron catalogar a esta enferma dentro del cuadro de las anginas hemorrágicas monocíticas.

Como modalidad excepcional dentro de la angina monocítica, está la forma gangrenosa, cuya gravedad de pronóstico consignamos en un trabajo que presentamos a la Sociedad de Pediatría, con nuestros colaboradores, los Dres. *Panizza* y *Raggio.*

Se trataba de un niño de 5 años enviado al Centro Antidif-

térico por un colega de campaña, con diagnóstico de difteria maligna y porque a pesar del tratamiento serológico instituído, el niño mantenía su angina agravada y su aspecto general grave.

Se trataba de un enfermo grave, de aspecto tóxico, con fetidez de aliento y rinitis gomosa bilateral. Presentaba adenopatías generalizadas predominantemente sub-maxilares y carotídeas, menos intensas en los territorios axilares, inguinales y epitrocleanos. *Bazo* grande con hígado sensible a la palpación. Tenía las mucosas gingivo-bucales pálidas, anémicas, presentando una angina tonsilar, bilateral, hemorrágica y necrótica, con fetidez.

Esta angina gangrenosa desbordó pronto la región tonsilar y tomando el paladar blando y la úvula, dejaba a los pocos días un surco de eliminación gangrenoso franco.

Este niño con estado general cada vez más comprometido, al 8º día de su ingreso hizo un accidente francamente encefalítico, con crisis convulsivas repetidas y mantenidas, que lo precipitó a la muerte.

Los exámenes de sangre repetidos, así como los estudios serológicos también repetidos, permitieron afirmar la etiología monocítica de esta angina hemorrágica, gangrenosa y encefalítica.

Como tipo de angina monocítica, la angina gangrenosa parece excepcional, puesto que hemos encontrado muy pocas citas al respecto en la bibliografía consultada. En la comunicación de *Tremoller-Lereboullet* y *Duret* en la Sociedad M. Des. Hop. —1939— hay una referencia de *Lumière*, donde informa que sobre un gran número de casos de fiebre ganglionar observados durante los últimos 7 años, vieron un caso con lesiones esfacélicas faríngeas, complicado de sepsis, con terminación fatal.

Como se ve, la angina en el curso de la mononucleosis infecciosa es frecuente y puede presentarse, ya sea con clínica dominantemente anginosa, con las características comunes de anginas rojo-eritematosas simples, aritemato-críptico o pultáceas, eritemato-membranosas y flegmonosas o menos frecuentemente con las características de las anginas hemorrágicas y a veces excepcionalmente, bajo las formas necróticas de las anginas gangrenosas.

Las anginas representan siempre en la práctica médica, síndromes clínicos, bacteriológicos o hematológicos de etiología variable y de significación patológica diferente, cuyo estudio correcto debe

estar fundamentado por una buena clínica, completado siempre por las investigaciones bacteriológicas, hematológicas, serológicas y biológicas que le corresponden y cuyo pronóstico está subordinado no solo a la etiología de la enfermedad y de las complicaciones que determina, sino a la evolución.

La angina de la mononucleosis infecciosa, no es siempre una infección benigna, como lo afirman los autores y la expresión de adeno-linfoiditis-aguda-benigna, dada por *Chevallier* a esta enfermedad, puede resultar inconveniente. Nosotros hemos perdido dos enfermos, con la más auténtica de las mononucleosis infecciosas.

FORMAS MENOS FRECUENTES. — *Formas febriles-infecciosas o tíficas.* — La enfermedad de *Pfeiffer*, puede presentarse en clínica como un estado febril, infeccioso, indeterminado, donde las adenopatías pueden o no existir o hacer su aparición tardíamente.

Tidy a propósito de la epidemia inglesa de 1930, describió el tipo febril prolongado, que ataca sobre todo a los adultos. Después de un período inicial de aspecto tífico, a base de fiebre, erupciones roseoliformes y malestar general, los ganglios característicos de esta enfermedad, hacen su aparición tardía.

Sobre este tipo febril, infeccioso, tífico, de la mononucleosis infecciosa, hemos tenido un caso particularmente interesante.

El 5 de Setiembre de 1937, un distinguido Profesor de Clínica, nos consultó porque su hijo de 18 años, estaba enfermo desde hacía 3 días, con fiebre elevada, por encima de 38º(casi continua, cefalalgia intensa, sobre todo supra-orbitaria y postración.

El examen clínico general permitió constatar solo, la existencia de una garganta roja.

Frente a este estado infeccioso indeterminado, tuvimos la impresión desde el primer momento, de que esa angina discreta no explicaba la enfermedad.

Esperando la evolución, efectuamos las investigaciones correspondientes de laboratorio.

Los exámenes bacteriológicos del exudado faríngeo, solo revelaron la presencia de gérmenes banales.

La reacción de *Schick* fué negativa, se trataba de un vacunado.

Los hemocultivos en diferentes medios, así como los exámenes de orina, no mostraron nada anormal.

El estudio de la sangre no mostró ninguna altración en la serie

roja y con una leucocitosis de 6.400 tenía el siguiente hemograma: neutrófilos: 56%; eosinófilos 0%; basófilos 0%; monocitos 12% y linfocitos 32%.

Frente a este estado infeccioso, indeterminado con fiebre continua, postración, cefalalgia persistente y con una leucocitosis de 6.400, que dentro de un proceso infeccioso configuraba una leucopenia, nuestra sospecha sobre un estado tífico, no podía ser disimulada. Además y como para robustecer nuestra impresión etiológica, existía en los antecedentes de este enfermo la posibilidad de un contagio, motivado por un viaje realizado a una localidad de campaña, donde la endemia tífica es constante.

Al 7º día de iniciada su enfermedad, el bazo se hacía palpable y la aparición de un eritema reseoliforme, de anatomía y topografía electivamente tífica, nos llevaba a reforzar nuestra primera impresión clínica, de que se trataba de un estado tífico.

Los hemocultivos repetidos en diferentes medios, lo mismo que la reacción de Widal, fueron siempre negativos.

Un nuevo estudio hematológico mostró las particularidades siguientes: Leucocitosis: 7.750; neutrófilos 47%; eosinófilos 2,6%; basófilos 0%; linfocitos 42%; monocitas 9%. La serie mononuclear mostraba las alteraciones morfológicas de los linfocitos que caracterizan a la mononucleosis infecciosa. La prueba de las heteroaglutininas fué positiva en soluciones de 1/1.400.

Al 8º día de enfermedad, recién aparecieron en este enfermo ganglios cervicales discretos, sobre todo marcados en los bordes posteriores del externo-cleido-mastoideo.

Después del 10 día de iniciada la enfermedad el paciente estaba mejorado. La temperatura había caído por debajo de 37º, el dolor de cabeza había desaparecido y la astenia que fué franca desde la iniciación, era menos evidente.

Desde entonces este enfermo continuó sin fiebre y entró en plena convalescencia. Después de los 15 días de iniciada su enfermedad, empezó a levantarse, pero mantuvo durante un tiempo y como sellando su infección monocítica, una discreta adenopatía cervical.

Tal es la historia de este enfermo de 18 años, que simuló durante 10 días un estado infeccioso tífico, con fiebre continua, cefalalgia persistente, manchas rosadas y bazo grande y en la que, gracias a los estudios hematológicos y serológicos repetidos,

se pudo eliminar esa etiología, para catalogar este caso, dentro del tipo febril infeccioso, tífico, de la mononucleosis infecciosa.

FORMAS RINO-FARÍNGEAS: LA RINITIS DE LA MONO-NUCLEOSIS INFECCIOSA. — La mononucleosis infecciosa determina generalmente sobre todo en el niño chico, alteraciones rino-faríngeas más o menos intensas.

A juzgar por nuestras observaciones, el ataque de la mucosa rino-faríngea en la mononucleosis infecciosa, sobre todo en el lactante, es casi constante cualquiera sea la forma clínica dominante que la represente.

La rinitis en el curso de la mononucleosis infecciosa es un signo bien conocido. Ella ha sido observada por casi todos los autores que han estudiado esta enfermedad.

No obstante, nosotros queremos consignar desde el punto de vista clínico, dos hechos diferentes: a) la rinitis del niño grande, del adolescente o del adulto joven, con mayor o menos intensidad puede encontrarse asociada en todas las formas de la enfermedad acompañando sobre todo a las formas anginosas; b) la rino-faringitis del niño chico con corrimiento nasal abundante y prolongado, bilateral, puede constituir la única manifestación clínica de la mononucleosis infecciosa y nosotros la describimos como característica del lactante.

Sobre esta rinitis nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar dos casos bien demostrativos. Se trataba de niños de 2 años que presentaron durante más de 5 días una rinitis bilateral, seroso, gomosa, abundante. Con estado general bueno, ligeramente febriles, llamaban solo la atención por su obstrucción nasal intensa, con corrimiento "ronflement". Presentaban además una discreta faringitis difusa y el tacto de la amígdala faríngea revelaba la hiperplasia del conglomerado linfático de *Luscka.*

Los exámenes bacteriológicos de los exudados nasales y faríngeos, no mostraron nada de particular. La reacción de Wassermann en estos enfermos fué negativa. Los exámenes de sangre repetidos mostraron las alteraciones características de la mononucleosis infecciosa. La reacción de *Paul,* que fué solo hecha en uno de los casos, fué positiva.

Sobre estas *rinitis prolongadas de la mononucleosis del lactante,* nos hemos ocupado especialmente con los Dres. *Panizza* y

Raggio, en un trabajo de conjunto que presentamos a la Sociedad de Pediatría (Setiembre de 1942).

La evolución de estos casos fué favorable. Uno de ellos mantuvo su rinitis más de un mes y el otro más de 20 días.

Cuando se conoció la etiología de estas rino-faringitis y orientados ya en el sentido de la fiebre ganglionar, el examen general repetido de estos niños no mostró otros signos que los anotados y si bien es cierto que ellos presentaron pequeños ganglios del cuello, estas adenopatías por su tamaño no llamaban la atención.

Hoy conocemos bien la fiebre ganglionar en sus diferentes manifestaciones clínicas.

Esta enfermedad a juzgar por nuestras observaciones, es relativamente frecuente en nuestro medio. La fiebre ganglionar aparece como poco común en el lactante y apenas hay algunas observaciones publicadas en menores de 1 año.

Si la enfermedad de *Pfeiffer* es poco frecuente en el lactante, ello se debe sin duda, a esa ley biológica no siempre absoluta, de la inmunidad natural del recién nacido frente a la mayor parte de las enfermedades infecto-contagiosas.

No obstante, a juzgar por las observaciones publicadas y por los casos que nosotros hemos referido, creemos que hay que pensar más corrientemente en la fiebre ganglionar y que frente a la rinitis prolongada del niño chico, además de la etiología sifilítica y diftérica, es necesario pensar en la enfermedad de *Pfeiffer* y orientar las investigaciones en este sentido, para descubrir más frecuentemente, *la forma nasal prolongada de la mononucleosis infecciosa, propia del lactante.*

FORMAS PULMONARES. — La mononucleosis infecciosa suele determinar sindromes respiratorios, vinculados a veces al catarro rino-faríngeo que suele preceder o acompañar a esta enfermedad, otras al ataque de los ganglios mediastínicos y algunas veces a estados pulmonares, sobre todo a síndromes atelectásicos, cuya verdadera patogenia no puede ser aclarada por la clínica.

Glanzmann, ha insistido sobre las formas respiratorias de la mononucleosis infecciosa, que por su evolución puede simular la coqueluche, o la tuberculosis. *Chevalier,* describe en "La adenolinfoiditis-aguda-benigna" la forma respiratoria con sindrome coqueluchoideo, significando que el ataque de los ganglios mediastínicos, no es siempre obligatorio.

Cualquiera que sea su patogenia, estas distintas alteraciones respiratorias, constituyen las formas pulmonares de la mononucleosis infecciosa.

Los síndromes respiratorios relacionados a esta enfermedad, pueden presentarse en clínica de manera diferente. En la forma más excepcional se trata de enfermos que inician su infección monocítica con un síndrome respiratorio sobre todo funcional, caracterizado por tos frecuente, sin clínica física ni radiológica. La verdadera naturaleza de estas manifestaciones respiratorias, es revelada más tarde por la evolución o por las investigaciones hematológicas de la fiebre ganglionar. En la forma más frecuente, se trata de enfermos que en el curso de su infección monocítica, generalmente ganglionar, presenta además, un síndrome respiratorio canalinular, alveolar o ganglio pulmonar, cuya verdadera significación puede ser explicada a veces, por el enantema respiratorio alto, intenso que suele acompañar a la mononucleosis o por las adenopatías mediastínicas reveladas por las radiografías.

Por último, es frecuente encontrar todavía en la convalescencia de la mononucleosis infecciosa, síndromes respiratorios con clínica funcional y física diferente, con imágenes radiológicas variables: mediastínicas, pulmonares, atelectásicas o pleurales, donde las adenopatías mediastínicas pulmonares no pueden explicar siempre, en radiografías tomadas en incidencias diferentes, como lo decía *Chevalier*, la razón ganglionar de estos síndromes.

Nosotros hemos atendido últimamente una niñita de 3 años, que después de haber realizado una cononucleosis infecciosa en su forma dominantemente ganglionar, presentó en la convalescencia cuando sus adenopatías del cuello ya habían desaparecido, un ataque subfebril con tos persistente, sobre todo nocturna, que preocupó a sus padres por temor a la tuberculosis.

El examen clínico revelaba la existencia de un estado catarral difuso, con un proceso congestivo sobre la base de la axila izquierda. El examen radiográfico del torax de esta niñita, mostró la existencia de una hilitis bilateral con un proceso pleuro-pulmonar de la base izquierda. Las radiografías laterales indicaban sobre el hilio izquierdo, una sombra nodular de aspecto ganglionar.

La etiología tuberculosa de este proceso pudo ser eliminada por el estudio de los antecedentes, de las pruebas biológicas tuberculínicas y por la evolución. Las investigaciones repetidas y con-

tinuadas a más de 3 meses de iniciado este proceso, nos permiten eliminar la tuberculosis.

Se trató pues de un proceso ganglio-pulmonar, quizá atelectásico ganglionar, de etiología monocítica con manifestaciones pulmonares tardías y prolongadas, que aparecieron como en un segundo acto, de la infección ganglionar característica de la enfermedad de *Pfeiffer*.

Pero la enfermedad de *Pfeiffer* en el niño, en su forma común, epidémica, generalmente atenuada, no siempre es identificada en la clínica. Por el carácter sub-clínico de esta infección, es muy probable que muchos de los síndromes coqueluchoideos del niño cuya etiología pasa frecuentemente desapercibida, puedan corresponder a la infección monocítica.

En este sentido queremos llamar la atención, para que frente a los síndromes coqueluchoideos del niño, no nos limitemos a efectuar solo las investigaciones radiológicas, biológicas y bacteriológicas, con el fin de eliminar la tuberculosis, sino que completemos esas investigaciones con los estudios hematológicos y serológicos tendientes a comprobar la etiología monocítica, de los síndromes respiratorios en el niño.

FORMAS NERVIOSAS. — Los síndromes neurológicos relacionados a la enfermedad de *Pfeiffer*, son de conocimiento relativamente reciente, puesto que en 1931 aparecen las primeras observaciones.

Jhansen en Dinamarca —Acta Médica Escandinava 1931— y *Epstein* y *Damashek* en Norte América —en J. Med. de Nueva Inglaterra 1931— son los autores que llamaron primero la atención, sobre las alteraciones nerviosas en el curso de la mononucleosis infecciosa.

Los trabajos posteriores de *Toomey* —J. Pediatría 1936—; los de Sucher, 1936; los de Schidt y Nyfeldt —J.A.M.A. 1938— y los de *Mashall* —1939; de *Rulph Landes, Reich* y *Perlow* —"The Journal Of. Am. As. 1941"; de *Thelander* y *Shaw* 1941, etc., etc., mostraron la frecuencia de los síndromes meningíticos y encefalíticos en el curso de esta enfermedad.

A juzgar por la bibliografía consultada, las alteraciones meningíticas, parecen ser las más frecuentes y pueden manifestarse ya sea precediendo a las alteraciones ganglionares y hematológicas,

ya acompañándolas. Sobre estas manifestaciones meníngeas de la mononucleosis infecciosa, es necesario recordar que pueden no dar ninguna alteración en el líquido céfalo-raquídeo o inversamente existen alteraciones meningíticas reveladas por la punción, sin síndromes clínicos de la enfermedad.

La bibliografía de los últimos años, muestra que la mononucleosis infecciosa, puede realizar los más variados síndromes neurológicos.

Lassen y *Thomsen*, de Copenague —1940— muestran que la enfermedad de *Pfeiffer*, puede localizarse electivamente sobre los centros respiratorios y determinar parálisis bulbares agudas, con terminación fatal.

En este sentido tuvimos oportunidad de estudiar una enferma que presentó en el curso de la fiebre ganglionar en su forma dominantemente anginosa un síndrome bulbar agudo, característico, con terminación mortal.

S. V. R. de 22 años sin antecedentes personales ni familiares de importancia, inició su enfermedad el 28 de Mayo de 1938, con fiebre, dolor de garganta y gran astenia.

El examen clínico constató la presencia de una angina membranosa extendida sobre las dos amígdalas. Adenopatía retro-ángulo-maxilar, bilateral con ganglios retro-carotídeos dolorosos. Hígado sensible, sin bazo. El resto del examen clínico no mostraba ninguna otra particularidad.

El diagnóstico de difteria fué eliminado porque la repetición de los cultivos de nariz y de faringe, así como la reacción biológica de *Schick*, fueron negativas.

Los exámenes de sangre no mostraron ninguna alteración en la serie roja. Tenía una leucocitosis de 13.650 y el hemograma mostraba neutrófilos 32%; eosinófilos 4%; linfocitos 28%; monocitos 35%. La serie linfocitaria presentaba las alteraciones características de la fiebre ganglionar. Los hemocultivos en diferentes medios fueron negativos. La reacción biológica de *Paul* y *Bunnell* fué positiva al 1/860.

Se trataba pues de una mononucleosis infecciosa, con sintomatología dominantemente anginosa y asténica.

Al 7º día de iniciada su afección, esta enferma presentó un

síndrome alarmante: dificultad para la deglución sobre todo mercada para los sólidos, ocasionada por una parálisis faríngea.

Al 8º día, al ataque electivo del 9º par que llegó a ser completo con imposibilidad absoluta para la deglución, aún para sus propias secreciones buco-faríngeas, le siguieron las alteraciones funcionales del neumo-gástrico y del gran hipogloso.

A las pocas horas de haber iniciado el cuadro respiratorio y cardio-vascular grave, la enferma falleció, con el síndrome clásico de las parálisis bulbares. Se trataba pues de un caso poco frecuente. *Forma Bulbar de la Mononucleosis Infecciosa.* La historia clínica de esta enferma, está publicada en un trabajo que sobre "Formas graves de la mononucleosis infecciones" publicamos en 1942 con el Profesor *Pedro Regules.*

Los trabajos de *Lassen y Thomsen* de Dinamarca —1940— posteriores a nuestra observación de 1938, vinieron a confirmar la existencia real de síndromes bulbares con terminación mortal, en el curso de la mononucleosis infecciosa.

Existen todavía otras formas menos frecuentes.

FORMAS HEMORRÁGICAS. — Estos enfermos plantean siempre dificultades en el diagnóstico clínico con los diferentes síndromes hemopáticos. La fiebre ganglionar puede determinar las manifestaciones hemorrágicas más variadas: cutáneas, mucosas y viscerales. *Buy* "Las hemorragias en las adeno-linfoiditis-agudas-benignas" consagró su tesis. París 1933.

La manifestación hemorrágica más frecuente es la epístasis.

Nosotros tenemos dos casos de anginas hemorrágicas graves, observaciones similares a las de *Gilbert* y *Dreyfus* —1933— y a las de *Balmes-Labraque* y *Bordenave* —1937—.

En la bibliografía sobre esta enfermedad pueden encontrarse referencias a otras manifestaciones hemorrágicas: gingivorragias, hemoptisis, enterorragias y hematurias.

FORMAS ESPLÉNICAS. — Sobre estas formas estudiadas por *Glanzmann,* tenemos una observación particularmente interesante en un enfermo de 45 años que vimos con el Dr. *Orosmán Echevarría* y que durante más de 6 meses mantuvo su estado febril a recaídas, con marcada esplenomegalia. Las investigaciones hematológicas y biológicas mostraron que se trataba de una mononucleosis.

FORMAS ICTÉRICAS. — Conocida después de los trabajos de

Mac Kei y de las investigaciones de *De Vreis.* Sobre esta forma también vimos un caso interesante con nuestro malogrado amigo Profesor *Piaggio Blanco.*

Ultimamente, como se ve, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad muy polimorfa ya que puede presentarse, realizando las formas clínicas más variadas.

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa, cualquiera sea la forma que represente, será planteado y discutido en clínica, con todos los estados hemopáticos, ganglionares, esplénicos, anginosos, infecciosos o viscerales de topografía diversa y de etiología variable, pero cuya clínica puede prestarse a discusión con la mononucleosis.

Los estudios hematológicos de la sangre periférica y las exploraciones intravitales de la médula ósea, eliminarán los diferentes síndromes hemopáticos planteados. La mononucleosis no tiene ninguna semiología propia medular. En el estudio hematológico, el atipismo monocitario que estudia Leitner en la mononucleosis: pequeños linfocitos; grandes linfocitos; células linfomonitoides; células plasmáticas y mismo linfoblastos, junto con el carácter de esos linfocitos agrandados, sobre todo a espensas del protoplasma, con núcleo no joven, citológicamente hablando, sin nucleolos y con cromatina nuclear apelotonada, todo esto con leucocitosis discretas, sin otras alteraciones del histiocitario, son datos más que presuntivos para el diagnóstico de la mononucleosis.

La reacción serológica de *Paul* completada por la reacción de absorción de *Davidsohn,* consolidarán con la hematología y la clínica, el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa, en el estado actual de nuestros conocimientos.

Intimamente vinculado a este capítulo está la llamada *linfocitosis infecciosa de Smith.*

Cuando *Smith* publicó su trabajo en 1941 y los clasificó en formas agudas con altas leucocitosis linfocitarias sin características clínicas y en formas crónicas con leucocitosis y linfocitosis menos llamativas pero más prolongadas, con signos y síntomas variables a topografía sobre todo en el respiratorio alto, mostró las dificultades del capítulo.

Smith empezó por recordar las altas leucocitosis normales del lactante para que no se confundieran con lo patológico. Luego insistió en el diagnóstico diferencial con la mononucleosis infecciosa porque la reacción de *Paul* es negativa. Esto no es un argumento, porque *Paul* mismo ha compartido con nosotros el hecho de que puede encontrarse la más auténtica de las mononucleosis con reacción negativa. Es la morfología anormal de los linfocitos más que la reacción serológica lo que orienta en el diagnóstico de la mononucleosis.

Luego *Smith* estudia el diagnóstico diferencial de estas linfocitosis con la leucemia linfoide y con las otras enfermedades infecciosas que determinan leucocitosis linfocitarias.

Por encima de todos los comentarios *Smith* consagró categóricamente un hecho: de que la linfocitosis infecciosa *no tiene un cuadro sanguíneo específico.*

Todo esto nos parece perfecto, el llamar la atención sobre la frecuencia de los síndromes linfocitarios del niño y el saberlos diferenciar de la mononucleosis, de otras leucocitosis linfocitarias infecciosas o de las leucemias.

Lo que no nos parece bien, es de que hoy se pretenda relacionar este síndrome hematológico, sin cuadro sanguíneo específico y sin signos ni síntomas clínicos patogneumónicos, a una enfermedad, a una nueva entidad nosológica, como lo pretende entre otros mi Maestro *Roberto Debre,* en su trabajo "Linfocitosis infecciosa aguda" de 1949.

Por todo esto creemos que la linfocitosis infecciosa debe ser considerada por ahora, hasta nuevas adquisiciones, nada más que como *un síndrome hematológico,* frecuente en el niño, de etiología múltiple, que obliga a estudiarlo y a diferenciarlo de los otros síndromes hematológicos conocidos.

Es posible que exista dentro de este síndrome hematológico, un tipo infeccioso específico y que algún día pueda ser bien identificado. Es posible que la etiología virósica pueda ser responsable en algunos casos de este síndrome y aunque las leucocitosis elevadas, como dice Smith, le quitan sello etiológico virósico, no hay que olvidar que existen algunas enfermedades auténticamente virósicas, sin asociaciones microbianas, con altas leucocitosis.

Pero por ahora, lo repetimos, creemos que la linfocitosis in-

fecciosa de *Smith*, es solo un síndrome hematológico que a falta de etiología específica, que a falta de signos y síntomas clínicos patogneumónicos, que a falta de características hematológicas o de reacciones serológicas, biológicas o inmunológicas específicas, hacen que no deba ser considerado este síndrome, como una enfermedad.

En cuanto al pronóstico de la mononucleosis, enfermedad a germen aún desconocido, es necesario ser prudente. Generalmente benigna en las formas comunes ganglionares del niño, el pronóstico debe ser menos optimista en los tipos enginosos intensos (membranosos, hemorrágicos o gangrenosos) en las formas muy asténicas y sobre todo las que comprometen el sistema nervioso o en los casos de ruptura expontánea del bazo, porque todas esas eventualidades pueden conducir a la muerte.

En cuanto al tratamiento. No creemos que exista hasta el día de hoy fuera de la medicación sintomática, del régimen higiénico y dietético adecuado y de los cuidados fisio-patológicos convenientes, ninguna medicación categóricamente curativa, específica, frente a esta infección. No obstante, la auto-hemoterapia, nos ha dado algunas satisfacciones. Ultimamente la aplicación de la aureomicina que la hemos empleado en las formas intensas anginosas, con celulitis, nos ha dejado una muy buena impresión. La cloromicetina también ha sido aconsejada.

AGRANULOCITOSIS

La agranulocitosis representa una enfermedad o un sindrome infeccioso caracterizado desde el punto de vista clínico por alteraciones buco-faríngeas; desde el punto de vista hematológico por una leucopenia con agranulocitosis y desde el punto de vista histopatológico por tratarse de una mielosis parcial aplástica, sistematizada a la serie granulocítica.

Schultz —1922— describió en la Sociedad de Medicina de Berlín bajo el título de "Condiciones caracterizadas por procesos gangrenosos o defectos del sistema granulocítico" una enfermedad que presentaba: 1º) estado febril agudo grave; 2º) frecuencias de

ulceraciones mucosas, sobre todo faríngeas y amigdalianas; 3º) hepato-esplenomegalia; 4º) ictericia.

Como características hematológicas estableció la fundición granulocítica, sin anemia, sin cuadro de hemorragia y sin sepsis.

Consiguió además la evolución aguda, el pronóstico grave y frecuentemente mortal.

Antes de *Schultz*, la enfermedad o el síndrome fué conocido. El caso de *Brown* —1902— "Un caso fatal de faringitis primaria aguda con extrema leucopenia". El caso de *Turk* — 1907— "Endocarditis séptica, secundaria a una infección tonsilar". No es dudoso de que estas dos comunicaciones correspondían a la agranulocitosis.

Después de *Schultz*, las informaciones sobre el síndrome agranulocítico se multiplicaron, mostrando sus diferentes etiologías.

Hoy se tiende a relacionar la agranulocitosis, a un síndrome de etiología variable y no a una enfermedad como lo consignó *Schultz*.

Es evidente que el tipo *Schultz* de enfermedad primitiva —si existe— debe ser muy raro. No obstante, creemos que debe mantenerse el nombre de enfermedad de *Schultz*, para aquellos casos que teniendo la clínica y la hematología de la agranulocitosis, corresponden a una mielosis aguda, aplástica, primitiva.

Después de la comunicación de *Schultz*, aparecen en la literatura médica una serie de informaciones referentes al síndrome agranulocítico, mostrando sus múltiples etiologías.

Síndromes agranulocíticos de los estados infecto-contagiosos, de etiología variable. — Los trabajos de *Denis* sobre la infección estreptocócica experimental del conejo, determinando leucopenias con agranulocitosis, parecían robustecer esa hipótesis.

Síndromes agranulocíticos determinados por las drogas, constituyen hoy el gran campo etiológico de las agranulocitosis.

Está demostrado clínica y experimentalmente que muchas drogas, particularmente el piramidón, las sulfamidas, el salvarsán, los benzoles, las sales de oro, tiouracilo y sus derivados, el dinitrofenol, etc. etc. pueden determinar síndromes agranulocíticos.

Alteraciones agranulocíticas determinadas por los medios físicos, radio o radium-terapia, también son conocidas.

Alteraciones agranulocíticas por carencias vitamínicas, sobre todo las relacionadas a las hipo-vitaminosis B y C, son frecuentes.

Todos esos factores etiológicos que hemos examinado pueden realizar síndromes agranulocíticos.

Por eso *Leitner*, entre otros, considera la agranulocitosis no como una enfermedad, sino como un síndrome mielopático parcial de etiología variable. Cuando la noxa actúa sobre la serie granulocítica determina el síndrome granulocítico; cuando toma además la serie trombocitaria, la aleucia hemorrágica de *Frank* o atrofia mieloide aguda de *Ferrata* y cuando compromete todavía además del granulocítico y el trombocitario, el eritrocitario, determinará la Pan-mieloptisis de *Frank* o atrofia mieloide crónica de *Ferrata.*

Este concepto de agresión medular más o menos extensivo, muestra la clínica cambiante de estos síndromes y nos hacen comprender cómo el estudio intravital de la médula ósea se hace necesario para reafirmar el diagnóstico y poder interpretar la evolución y el pronóstico de estas mielosis.

En el estudio de la agranulocitosis, las CLASIFICACIONES se han multiplicado teniendo en cuenta unas, su evolución: formas sub-agudas, agudas o galopantes de *Aubertin* y *Levy;* otras teniendo en cuenta sus localizaciones: formas buco-faríngeas, genitales, intestinales, de *Chevallier.*

Las agranulocitosis tienen una clínica dominantemente buco-faríngea. De ahí todavía las clasificaciones: formas anginoide, de angina de *Vincent,* o de tipo noma de *Aubertin* y *Levy.*

Teniendo en cuenta su evolución *Rohr* considera 3 grupos: 1º) agudas tipo *Schultz;* 2º) comunes provocadas por enfermedades infecciosas y 3º) agudas de acompañamiento, para las que complican otras mielosis u otras enfermedades del retículo.

Más interesante todavía nos parece la clasificación histo-patológica de *Rosenthal* o de *Rohr* basada en la exploración intra-vital de la médula, ya que ella permite según el grado de alteración medular encontrada, certificar el diagnóstico y poder estimar la evolución y el pronóstico de las agranulocitosis.

ESTUDIO CLÍNICO. — La agranulocitosis se presenta en clínica, como una enfermedad infecciosa aguda, a topografía dominantemente buco-faríngea, con fiebre más o menos elevada, aspecto tóxico, taquicardia e hipotensión.

Toda la atención del enfermo es hacia la buco-faringe que suele presentar lesiones universales: estomatitis eritematosa generalizada a toda la boca, con sialorrea abundante y fetidez de aliento.

Algunas veces pueden encontrarse las lesiones nodulares profundas, prontamente alterativas, gangrenosas, necróticas y extensivas, que caracterizan al noma de la boca. Ver fig. 5.



Fig. Nº 5

Anginas más frecuentes son las eritematosas, exudativas, pero fundamentalmente alterativas, topografiadas particularmente en la faringe y en las amígdalas.

Todo el aspecto de esta bucofaringe evoca más la idea de un proceso infeccioso séptico, que el de una alteración hemopática, porque faltan frecuentemente en estas alteraciones uno de elementos que casi siempre están presentes en todas las hemopatías graves: el factor hemorrágico.

Los ganglios sub-maxilares suelen estar comprometidos, pero estas adenopatías discretas, no guardan relación con las adenopatías y peri-adenopatías violentas, que suelen provocar los procesos bacterianos al nivel de la buco-faringe, cuando llegan a determinar las lesiones alterativas que presentan estos enfermos.

Con este panorama EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO deberá ser planteado: a) se trata de una sepsis a punto de partida buco-faríngeo o de una sepsis que ha complicado la buco-faringe?; b) se trata de una hemopatía acompañada de alteraciones buco-faríngeas o de lesiones buco-faríngeas complicadas de una hemopatía?

Una buena anamnesis, frecuentemente orienta el problema clínico y aclara el capítulo etiológico.

Se trata de una enferma que a consecuencia de una gripe o de otra infección, tomó piramidón o sulfamidas o sales de oro o se inyectaba arsenicales. Es la historia más frecuente de los enfermos que con agranulocitosis, concurren a nuestros hospitales. Con esta historia hemos visto muchos casos, sobre todo por el piramidón y particularmente por los sulfamidados cuando han sido administrados en forma prolongada. Las sulfas no son solamente inhibidoras

de la vida microbiana, sino que inhiben también toda vida celular y en este sentido las células de la médula ósea, parecen ser particularmente sensibles. El peligro de la medicación sulfamidada está condicionado de una manera general a 3 factores: a) a sensibilidades individuales; b) al tipo de sulfas que se utilice; c) a la prolongación de la droga.

Referente al factor individual, a veces se puede conocer las sensibilidades cambiadas, por el aspecto y sobre todo por el interrogatorio, por los antecedentes de terreno alérgico.

Sobre el tipo de sulfamidado empleado, dentro del grupo, se sabe que hay radicales más tóxicos y que dentro de ellos las sulfapiridinas (el Dagenan), o los de radical tiazolados (los sulfatiazoles) son menos bien tolerados que la sulfadiazina.

Sobre el empleo prolongado de los sulfamidados, casi todos los síndromes agranulocíticos que hemos visto por esta etiología, corresponden a la imprudencia de haber mantenido la medicación durante un tiempo de 15,20 o 30 días. El peligro de la medicación sulfamidada, clínico y experimental, está sobre todo condicionado al prolongamiento de la administración de la droga.

En la discusión del diagnóstico clínico diferencial se plantearán los capítulos que en el orden infeccioso puedan determinar todas las anginas y todas las septicemias.

En el diagnóstico diferencial con las hemopatías se discutirán todas las enfermedades o síndromes, que tomando los distintos sectores del histiocitario (el eritrocitario, mielocitario, linfocitario, monocitario o trombocitario) puedan determinar las alteraciones locales, buco-faríngeas o generales, que presentan los síndromes agranulocitarios.

Pero el diagnóstico clínico de una hemopatía es solo un diagnóstico de probabilidad.

El diagnóstico de una hemopatía debe estar siempre fundamentado por el estudio de la sangre: por el hemograma, por el estudio de la médula: por el mielograma, y por el estudio de los ganglios: por el adenograma.

El estudio de la sangre no muestra alteraciones importantes ni de la serie eritrocitaria ni de la serie trombocitaria. Pero hay una leucopenia más o menos marcada con fundición de los granulocíticos. El estudio del mielograma lo consideramos fundamental

en el diagnóstico y en el pronóstico, ya que puede mostrar desde las médulas normales, o miolocíticas o promielocíticas, hasta las médulas más alteradas, las llamadas médulas vacías, con aplasia granulocítica y del retículo.

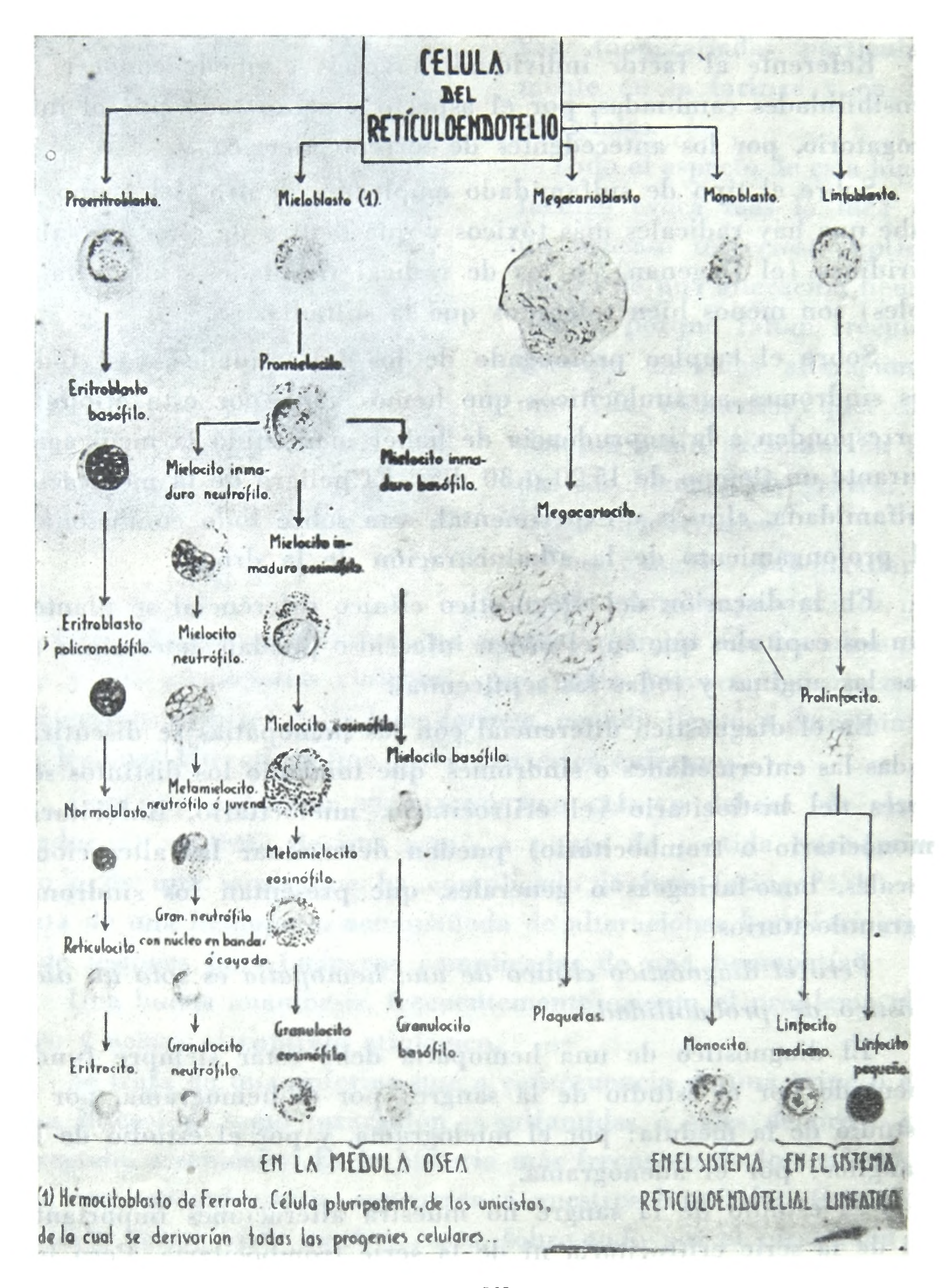


Fig. Nº 6

En cuanto a la evolución son más frecuentes las formas sub-agudas, que las formas agudas que describió *Schultz* o las formas galopantes que describió *Aubertin* y *Levy*. Las formas prolongadas son más características de las agranulocitosis que suelen acompañar a las enfermedades infecto contagiosas.

En cuanto al pronóstico. El pronóstico de una enfermedad cualquiera, siempre está condicionado al terreno donde se implanta, al tipo de enfermedad que representa y dentro de ella a la gravedad y a las complicaciones que puedan acompañarla.

Los estudios de *Rohr*, sobre la exploración intra-vital de la médula en la agranulocitosis, permiten según el tipo de las alteraciones encontradas formular un pronóstico racional sobre esta enfermedad. Cuando las agranulocitosis presentan solo alteraciones del tipo 1) relacionadas con los trastornos sobre la movilización granulocítica o de arrastre, el pronóstico será benigno. Cuando corresponda al tipo 2) donde hay trastornos en la maduración con médula promielocítica, el pronóstico será menos favorable. Cuando las alteraciones medulares correspondan al tipo 3) de médula aplásica granulocítica, el pronóstico será muy grave. Por último cuando correspondan al tipo 4) de médula aplásica granulocítica y del retículo medular, a las llamadas médulas vacías, el pronóstico será generalmente mortal.

Evolución y pronóstico. Desde el punto de vista evolutivo y de pronóstico parece evidente que la medicación bacteriostática primero, las sulfamidas y la medicación antibiótica después, la penicilina, han cambiado fundamentalmente el mal pronóstico que tenían todas las agranulocitosis.

Sobre tratamiento. Conociendo la etiología múltiple del síndrome agranulocítico, el tratamiento debe ser etio-patogénico y sintomático.

Las lesiones buco-faríngeas de la agranulocitosis o de otras noxas son generalmente de etiología: infecciosas, tóxicas, humorales, hormonales, metabólicas o carenciadas vitamínicas, frecuentemente de patogenia alérgica.

Corresponde a la sagacidad del clínico buscar la etiología de esas lesiones que generalmente no son únicas sino asociadas, para orientar la terapia más o menos específica.

Frente a una lesión buco-faríngea alterativa cualquiera que

sea su etiología, la flora oportunista bucal siempre se exagera, sobre todo cuando falta como en estos casos los granulocitos defensivos y la medicación anti-infecciosa, antibiótica, sobre todo la penicilina sola o asociada a la estreptomicina, estará siempre bien indicada.

Los antibióticos han cambiado el pronóstico grave que tenían las agranulocitosis.

Todas las alteraciones buco-faríngeas pueden ser determinadas experimentalmente por carencias vitamínicas, como lo demostraron los estudios de *Topping* y *Fraser* —1939—. Dentro de este concepto, de hipo-vitaminosis, los complejos B y la vitamina C, son particularmente interesantes. El mono con carencia en ácido fólico, determina agranulocitosis y la rata con agranulocitosis experimental por sulfamidados, curan con la administración de ácido fólico. Frente a todas las lesiones buco-faríngeas —cualquiera que sea su etiología— los complejos de la vitamina B, sobre todo la riboflavina, la nicotinamida y el ácido fólico, así como la vitamina C, estarán bien indicados.

Toda la medicación sintomática de la leucopoyesis podrá ser indicada. La biológica: extractos medulares, hepáticos y transfusiones. La química: sobre todo a base de nucleinatos y de ácido nucleínico. Mismo la física: a base de pequeñas dosis de radioterapia ha sido indicada.

Pero por encima de la medicación vitamínica o leucogénica, es evidente que la medicación bacteriostática, sulfamidas y sobre todo la medicación antibiótica, la penicilina, parecen resolver la mejor terapéutica en la clínica de agranulocitosis.

LEUCEMIAS

Las leucemias se presentan en clínica como alteraciones malignas del mesénquima, en el sentido amplio de estos tejidos: sistema retículo endotelial y vasos, adulto y embrionario.

Esta malignidad del histiocitario, es determinada por una hiperplasia de las células blancas, adultas y embrionarias. Pero no es solo una hiperplasia, crecimiento exagerado de las células blancas, sino que hay también una displasia, atipismo celular de todo el sistema hemocitario.

Es esta hiperdisplasia de los elementos leucopoyéticos, adultos

y embrionarios la que provoca esos saltos en la evolución normal de la hematopoyesis, creando lo que *Naegeli* llamó "hiatus leucémico", estado hematológico característico de las leucosis agudas.

Según la orientación de esta hiperdisplasia maligna en los órganos hematopoyéticos, ya sea hacia la serie eritrocitaria, mielocitaria, linfocitaria, monocitaria o megalocitaria, se constituirán las hemopatías leucémicas eritrocíticas, mielocíticas, linfocíticas, monocíticas o megacariocíticas.

Wirchow —1845— le dió el nombre de leucemias a las enfermedades que presentaban una enorme acumulación de los elementos blancos en la sangre. Más tarde clasificó las leucemias en linfoides y esplénicas.

Conheim —1868— designó con el nombre de pseudo-leucemias a los casos en que no teniendo en la sangre periférica los elementos leucémicos, los presentaba en la médula ósea.

Neumann —1870— estudiando la médula de los leucémicos, agregó las leucemias mieloides.

Ehrlich —1891— con sus técnicas de coloración, mostró la identidad entre la leucemia esplénica de *Wirchow* y la mieloide de *Neumann*, clasificando las leucemias en dos grupos: mieloide y linfoide. Después, para los casos que no entraban en ninguno de estos dos tipos creó otro grupo, el de las leucemias mixtas.

Reschard-Shilling y *Torgan* —1913— describieron la leucemia monocítica.

Los principales tipos clínicos de leucemia son: la mieloide, la linfoide y la monocítica.

El concepto evolutivo agudo y crónico, fué dado por *Friedreich* —1875— mostrando la existencia de las leucemias agudas.

Estas enfermedades malignas son desgraciadamente bastante frecuentes y pueden tomar todas las edades.

Las formas agudas son más características del niño de 2 a 5 años, aunque pueden aparecer formas crónicas en la infancia.

En cuanto a la orientación hematológica de estas leucosis agudas, una estadística de *Doan* —1934— sobre 76 casos, da 47% para las agudas linfoides; 37% para las agudas mieloides y 16% para las agudas monocíticas.

Pero las leucemias agudas, frecuentemente no pueden ser diferenciadas por los hematólogos más distinguidos, ni como mieloides

ni como linfoides, ni como monocíticas, ya que suelen dominar en ellas los elementos más inmaduros, más atípicos sin orientación definida. Es para estos casos que *Ferrata* emplea la denominación de leucemias hemocitoblásticas.

Las formas crónicas son frecuentes en los adultos y sobre todo en los viejos. Depués de los 20 años las leucemias crónicas mieloides son más comunes, así como después de los 60 años, son más frecuentes las crónicas linfoides.

En el estudio de las leucemias es necesario considerar las formas agudas y las formas crónicas.

Todas las leucemias, en algún período de la enfermedad suelen determinar alteraciones buco-faríngeas. Las agudas, desde su iniciación. Las crónicas algunas veces también desde su iniciación, pero más frecuentemente en los períodos terminales.

Vamos a tratar en particular sólo las leucemias agudas, porque son las más comunes en la infancia y porque son las que más frecuentemente determinan alteraciones buco-faríngeas.

Trataremos sobre todo las leucemias agudas en los períodos iniciales, porque en los períodos de estado y sobre todo en los terminales todas las leucemias agudas o crónicas, son semejantes. En las leucemias crónicas los períodos iniciales, suelen ser particularmente prolongados y frecuentemente atípicos en su su sintomatología, razones por las cuales el estudio de la sangre debe entrar en la rutina de los exámenes cotidianos, de nuestras clínicas generales.

LEUCEMIAS AGUDAS. El diagnóstico clínico de una leucemia nó es frecuentemente fácil. Planteado el diagnóstico clínico de probabilidad, menos fácil suele ser, saber si pertenece a una modalidad aguda o crónica. Con este panorama se comprende que dificultades se pueden encontrar todavía, para catalogar a estos enfermos clínicamente, como de leucemias mieloides, linfoides o monocíticas. No obstante hay esquemas clínicos de orientación. Hoy presentamos uno, (figura 6) no solo porque nos parece lógico, sino por respeto a la autoridad de quien lo hizo: es de *Ferkner.*

En el estudio clínico de las leucemias agudas, aparecen frecuentemente síntomas generales de orden infeccioso: fiebre, estado tóxico, decaimiento y postración; signos y síntomas vinculados a estados anémicos: palidez de la piel y de las mucosas, cansancio,

apatía, mareos; signos de trastornos en la crasis sanguínea: epístasis, hemorragias dentarias, lesiones hemorragíparas de los labios, de las mejillas, de la faringe; lesiones de la buco-faringe: congestivas, exudativas serosas o fibrinosas, o alterativas: escoraciones,

DIFERENCIACION CLINICA E HISTOLOGICA DE LOS TRES TIPOS PRINCIPALES DE LEUCEMIA AGUDA.

	LEUCEMIA MIELOIDE (AGUDA)	LEUCEMIA LINFOIDE (AGUDA)	LEUCEMIA MONOCITICA (AGUDA)
BAZO	Generalmente no palpable.	Generalmente palpable discretamente	Palpable en el 70% de los casos.
GANGLIOS	Poco o nada tumefactos	Tumefacción general moderada o marcada.	Moderados en cuello - nada o poco tomados en otras regs.
HIGADO	Generalmente palpable.	Palpable 1 a 4 cm. por debajo del reborde.	Generalmente palpable debajo del reborde.
MUCOSAS BUCO-FARINGEAS	Petequias Hemorragias Discreta tumefacción de encías - raramente ulceraciones.	Petequia Hemorr_gias Raramente ulceraciones	Petequias - Hemorragias Tumefacción de encías y de faringe: difuso - marcada con ulceraciones. Celulitis de cara - con tumefac. y sensibilidad. Fetidez marcada.
REACCION DE OXIDASAS	Pocas o muchas Células oxidosas positivas con pocos o muchos grumos granulares.	Todas las células linfoides. oxidasas negativas	Todos los monocitos - positivos o todos negativos o algunos positivos y otros negativos; las celulas positivas tienen pocos gránulos finos.
DISTINCION HISTOLOGICA DE TIPOS CELULARES EN SANGRE Y TEJIDOS	Células dominantes: mielocitos y mieloblastos Núcleos redondos u ovales - con muchos núcleolos. Citoplasma Basófilo. Hay cuerpos de ARNETH en pocos células.	Células dominantes: linfoblastos y jovenes linfocitos. Núcleos ovales - redondos o dentados - con pocos núcleolos. Pequeña cantidad de Basófilia. Citoplasma hialino. Linfocitos maduros, mielocitos y metamielocitos. Bastones de ARNETH en pocas células.	Células dominantes: monoblastos y prémonocitos. Núcleo alargado y doblado, dentado, de contorno irregular; núcleolos raramente presentes. Citoplasma abundante, no intensamente basófilo ni hialino pero debilmente basófilo. Cuerpo de ARNETH en pocos células. Monocitos maduros. Mielocitos y metamielocitos en pequeño número.

Fig. Nº 7

exulceraciones o ulceraciones sobre todo frecuentes al nivel de los labios, de las encías, de la lengua, del velo, de las amígdalas y de la faringe.

Además adenopatías, hepato, esplenomegalia y signos neuro-

lógicos vinculados a las infiltraciones leucémicas y a las hemorragias, menigno-encefalíticas o encefalíticas, más que medulares y de los nervios craneanos sobre todo frecuentes las del 7º par.

Nosotros hemos atendido últimamente una niña de 8 años que consultó por dolor de oído y que presentaba una parálisis facial periférica, seguida prontamente de una violenta exoftalmia bilateral, como puede verse en las fotos que presentamos (láminas Nº 8 y 9 exoftalmia leucémica). En el examen clínico pudo constatarse signos de irritación meníngea: signo de *Kernig* y de *Brudzinski*. Hiper-reflexia tendinosa generalizada con clonus del pie bilateral. Reflejos abdominales vivos, sin Babinski. La punción lumbar solo mostró una discreta pleocitosis linfocitaria. Las radiografías del cráneo no acusaron nada anormal. Los exámenes de sangre mostraron dentro de una discreta anemia una leucocitosis de 45.200 con un hemograma anormal de células indiferenciadas, primitivas, pero donde parecía existir una orientación mieloblástica. Nosotros no pudimos seguir la evolución de este caso,



Fig. Nº 8

porque los padres de esta niña, desesperados con el pronóstico, la retiraron del Hospital contra la voluntad médica. Solo sabemos que falleció antes de los dos meses de haber iniciado su enfermedad.

Con el estudio que hemos hecho sobre los signos y síntomas de



Fig. Nº 9

las leucemias agudas, se pueden comprender las dificultades del diagnóstico.

En el diagnóstico de las leucemias agudas, mezcla de infección y de cuadros hematológicos, será obligatorio plantear en el terreno clínico, el diagnóstico diferencial con los diferentes estados infecciosos vinculados a la buco-faringe o a infecciones generales, tuberculosas, tifoídicas u otras sepsis; con los estados hemopáticos: síndromes anémicos; síndromes hemorrágicos, síndromes agranulocíticos aplásticos y con las hemopatías con alteraciones predominantemente del sistema retículo audotelial: enfermedad de *Hodgkin*, de *Gaucher*, *Schuller*, *Christian*, etc. etc..

Planteado el problema clínico de posible leucemia, podrá discutirse todavía a qué tipo puede pertenecr. En este sentido el esquema Weil sobre semiología clínica de las leucemias agudas, nos parece excelente: sistematización de las lesiones hacia los SINDROMES HEMORRAGÍPAROS, pertenecen más a las leucemias agudas MIELOIDES; hacia los SINDROMES LINFÁTICOS, son más de las leucemias agudas linfoides; hacia las ALTERACIONES BUCO-FARÍNGEAS, son más características de las leucemias agudas monocíticas.

En esta oportunidad a nosotros nos interesa estudiar en las leucemias, sobre todo las alteraciones buco-faríngeas.

Las alteraciones buco-faríngeas en las leucemias pueden corresponder a cuatro grandes etio-patogenias: 1º) de orden anémico; 2º) de orden hemorrágico; 3º) de orden infeccioso secundario y 4º) de orden específico: infiltraciones leucémicas o leucemides.

Este enfoque nos parece más clínico y fisio-patológico que el de *Forkner*, cuando en el estudio de las alteraciones cutáneas mucosas de las leucosis, considera las leucémides específicas y las no específicas. Este es un criterio de histo-patología, pero no de clínica. Frente a una alteración buco-faríngea en las leucemias, frecuentemente es imposible sobre todo en las formas iniciales, establecer clínicamente si esa lesión corresponde a una leucémide no especifica por infección secundaria, o a una leucémide específica leucémica. En las leucemias evolucionadas, sobre todo en las etapas terminales de las crónicas, recién entonces las leucemides específicas suelen ser características.

Las lesiones de orden anémico siempre se aprecian mejor en la palidez de las mucosas a veces exangues, que al nivel de la piel.

Las lesiones de orden hemorrágico, buco-faríngeas, son muy frecuentes en todas las leucemias. Hemorragias espontáneas o provocadas por pequeños traumatismos (cepillo de dientes, mordeduras) son frecuentes en las encías y en los labios, lo mismo que los estados purpúricos y hemorrágicos de la mucosa yugal, del velo y de la faringe.

Las lesiones de infeción secundaria buco-faríngeas son bastante frecuentes. Son lesiones congestivas, exudativas, membranosas o supurativas o ulcerosas, determinadas por la flora bacteriana bucal, que multiplica su virulencia en estos enfermos anémicos, anoxémicos, sin defensas locales ni generales.

Las lesiones de orden infiltrativo, leucemides específicas, suelen ser muy demostrativas en la buco-faringe.

Las leucemides específicas, son particularmente frecuentes al nivel de las encías, de las amígdalas y de la faringe.

Las gingivitis leucémicas son particularmente características. Las infiltraciones leucémicas muestran a las encías abultadas, infiltradas, globulosas, de color rojo violáceo, de consistencia dura re-

nitente, poco dolorosas. Estas infiltraciones leucémicas son bien diferentes a los procesos inflamatorios comunes y se parecen más a las infiltraciones tumorales, que a los procesos flegmásicos inflamatorios.

Estas infiltraciones gingivales leucémicas suelen ser más marcadas en ciertas regiones: en los espacios inter alveolares y en el vestíbulo molar.

Las anginas leucémicas son también bastante características. Amígdala "gonflé" no dolorosa, con exudados leucocitarios o fibrinosos y con lesiones alterativas: ulcerosas, necróticas y hemorrágicas.

En la faringe lo mismo que en la laringe, pueden observarse lesiones similares.

Las infiltraciones laríngeas con síndrome funcional de estenosis, en los leucémicos son conocidas después de la memoria de *Warthin* —1909—.

Como localizaciones electivas de las infiltraciones laríngeas se han descripto por orden de frecuencia: las de la epiglotis, subglotis, falsas cuerdas y región aritenoideana. Por la descripción de estas localizaciones parece que las infiltraciones leucémicas, lo mismo que las infiltraciones flegmásicas agudas, buscan dentro de la laringe, las zonas anatómicas conjuntivas del retículo.

Dentro de las leucemias agudas no son todas las formas clínicas que dan estas alteraciones buco-faríngeas tan demostrativas. Cualquiera de los tres tipos más frecuentes de las leucemias agudas, pueden determinar alteraciones en las encías, pero las infiltraciones gingivales, alterativas, ulcerosas y necróticas son más frecuentes en las leucemias agudas monocíticas.

Las leucemias agudas mielocíticas son más hemorrágicas y menos gingivales.

Las leucemias agudas linfocíticas dan más síndromes purpúricos y hemorrágicos, cutáneo-mucoso.

Pero estas dos formas de leucemias agudas, por lo menos al principio, no dan las lesiones infiltrativas, ulcerosas, necróticas y hemorrágicas que caracterizan a la leucemia aguda monocítica.

Sobre este tipo de leucemia aguda monocítica con su gingivitis tan característica, tenemos un caso particularmente demostrativo.

Carola H. de 21 años ingresa al Hospital en Junio de 1946

porque tenía dolores en la cara y una hinchazón de las encías, frecuentemente hemorrágica.

Antecedentes familiares y personales sin importancia. Enfermedad actual: desde hacía más de 1 mes notaba sus encías hinchadas y que le sangraban con facilidad. Por ese causal había consultado repetidamente al dentista que le había indicado tópicos diversos. Como los últimos días se encontraba peor de sus encías y con fiebre ingresa al Servicio.

Examen clínico: Febril 38º. Palidez discreta de la piel y de las mucosas. Tiene fetidez del aliento. El examen buco-faríngeo solo revelaba una gingivitis universal con encías hinchadas rojo-violeta poco dolorosas, con algunos focos supurativos en los espacios inter-molares. Fuera de esta infiltración gingival, la enferma no presentaba ningún otro síntoma clínico, ni bazo, ni hígado, ni ganglios, ni ninguna otra particularidad.

El hemograma y el mielograma reveló desde los primeros días que se trataba de un gingivitis leucémica monocítica aguda.

En el curso de su evolución hizo lesiones alterativas universales de la buco-faringe: ulceraciones labiales, gingivales y de faringe con las amígdalas infiltradas, habiendo hecho además repetidas veces, focos pulmonares.

De toda la clínica buco-faríngea no podemos trasmitir nada más objetivo que la gingivitis que mostró esta enferma desde el principio y que presentamos en las fotografías Nos. 10 y 11.

Las transfusiones repetidas intensamente, casi 8 litros de sangre y plasma, junto con la medicación vitamínica y la medicación anti-anémica y anti-hemorrágica además de la medicación antibiótica intensa, nos dió la esperanza en algunos momentos de poder prolongar esta hemopatía monocítica aguda.

Pero las leucemias no perdonan. A pesar de toda la terapia, la enferma decaía y se desnutría alarmantemente perdiendo 18 kilos en 2 meses. Las curvas citológicas del hemograma se cruzaban cada vez más: caída de los glóbulos rojos a 1.000.000 y de la hemoglobina a 37% con elevación cada vez más marcada de los leucocitos a cifras de 122.000. El atipismo celular periférico y medular y medular monocitario, sellaban cada vez más la malignidad de esta leucosis.

Con este estado clínico general grave, con fiebre continua remitente, con disnea cada vez más intensa y con estado de postra-

ción que alternaban por momentos con crisis paroxísticas de ansiedad, falleció la enferma a los 3 meses de iniciada la enfermedad.

No vamos a insistir más sobre la clínica de las leucemias agudas.

En el cuadro de *Forkner* que presentamos, pueden verse las



Fig. Nº 10



Fig. Nº 11

diferencias clínicas, histológicas, hematológicas y biológicas en los principales tipos de leucemias agudas.

Tampoco vamos a insistir mayormente sobre el diagnóstico clínico, que será siempre de probabilidad.

El diagnóstico correcto de una hemopatía cualquiera, sobre todo del tipo leucémico, deberá estar siempre documentado, no solo por el hemograma, sino también por el mielo y adenograma.

Los datos gruesos de las primeras investigaciones hematológicas, ya orientan al clínico. Las altas leucocitosis, sobre todo marcadas en las formas crónicas (pueden faltar en las agudas) junto con la caída de las plaquetas, deben intranquilizar al clínico y mover al hematólogo para efectuar los mielogramas y los adenogramas necesarios como para afirmar una leucemia o una seudoleucemia, (leucemia-aleucémica) o como para poder negar estas terribles hemopatías.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO. La evolución de las leucemias agudas o crónicas es siempre progresiva y su pronóstico es siempre fatal. Hay informaciones sobre remisiones de 5,10 y hasta de 18 años, como hay informaciones sobre 3 ó 4 casos curados. Aquí hay que decir como los franceses "il faut se mefier" de estos casos, llamados leucemias curadas.

TRATAMIENTO. El tratamiento de los estados leucémicos, en el estado actual de nuestros conocimientos, puede ser orientado en cuatro grandes capítulos:

1º) *Tratamiento dirigido a combatir los síndromes anémicos y hemorrágicos,* que acompañan siempre a los leucémicos.

Las transfusiones, combaten la anemia y la hemorragia. Además, se les ha atribuído un efecto anti-leucémico.

La exanguíneo transfusión, cambio de sangre, en cierto momento despertó optimismo, prolongando la vida de los enfermos.

La para-biosis humana, comunicación arterial-venosa de sano a enfermo, ha sido intentada. Es una técnica complicada, que suele determinar accidentes y cuyos resultados no justifican los peligros que pueden determinar, sobre todo en las personas dadoras de sangre.

La esplenectomía, en casos de leucemias complicadas con síndromes de hiper-esplenismo, simples o complejos, síndromes de pancitopenia perisférico, la esplenectomía puede ser útil, transitoriamente.

2º) *Tratamiento dirigido a combatir el síndrome infeccioso y agranulocitario,* que acompaña siempre a los leucémicos.

La penicilina y todos los otros antibióticos encuentran feliz indicación en el tratamiento de las lesiones dominantemente alterativas, ulcerosas y gangrenosas, que complican frecuentemente a estos enfermos sin defensas.

3º) *Tratamiento dirigido a combatir en forma más o menos específica, los procesos leucémicos mismos.*

Irradiaciones: Rayos X. Isótopos radio-activo: P 32 etc.

Quimio-terapia: Benzol, Arsénico, Mostaza nitrogenada (iperita), Uretano.

Un nuevo anti-leucémico, el llamado 6 Mercato-Purina, 1-4, Dimetano, Sulfonil, Oxibutano, G.T. 41, que intervendría entorpeciendo la unión de las purinas con la formación del ácido nuclei-

nico, comprometiendo la vida celular, sobre todo de los elementos leucémicos, ha sido aconsejado en el tratamiento de las leucemias agudas y en las crónicas mieloides, con algunos resultados. El laboratorio Burroughs-Wellcome, prepara el "Purinethol", comprimidos de 50 miligramos para ser administrados por vía bucal a razón de 2 miligramos y medio por kilo de peso.

Otro nuevo medicamento el Triethyleno-Melamina, que actuaría con un mecanismo semejante al de las mostazas nitrogenadas, ha sido preconizado en el tratamiento de las leucemias sobre todo en las leucemias crónicas linfoides.

Dentro de este grupo, de medicación pretendida específica de las leucemias, sobre todo las leucemias agudas del niño, entre 2 y 15 años, los antagonistas del ácido fólico, se cree que obran provocando una carencia del ácido fólico y del ácido folínico, a los cuales son más sensibles las células leucémicas que las céulas normales.

Estos compuestos suelen dar remisiones alentadoras en el tratamiento de las leucemias.

Los más usados han sido la Aminopterina y la Ametoplerina, sobre toda la primera, Aminopterina "Lederle", que es un derivado del ácido Pteroilglutamico, en tabletas de 0.5 miligramos para ser usado a razón de 0.25 mlg. a 0.5 mlg. y mismo a 1 mlg. por día durante un tiempo variable de 20 días al mes.

Toda la medicación antagónica del ácido fólico es peligrosa en su manejo sobre todo en los adultos, porque tiene una zona manejable terapéutica, muy pequeña y fácilmente se cae en estados tóxicos. En el tratamiento de estos estados tóxicos por esta medicación antagónica, se ha aconsejado dar ácido folínico, Lecoverin "Lederle", llamado antes factor Citrovorum.

Hormono-terapia: La medicación hormonal, también ha pretendido tener efectos curativos específicos en el tratamiento de las leucemias.

El A.C.T. H. y la Cortisona, aisladas o asociadas sobre todo cuando se asocian factores de anemia hemolítica están siempre indicados y suelen provocar remisiones interesantes en las leucemias agudas del niño.

Muchos autores aconsejan en el tratamiento de las leucemias, asociar la medicación antagónica del ácido fólico con la medicación hormonal.

Ultimamente Waksman (Congreso de Roma) ha anunciado un nuevo medicamento en el tratamiento de estos estados, la "Actinomycina". A juzgar por los resultados que hemos visto en algún caso tratado, no creemos que este nuevo antibiótico pueda resolver el capítulo de las leucosis.

Tratamiento de orden generals Por último, el tratamiento de orden general, de orden higiénico, dietético y de vigilancia sintomática, obligatorio en todos los enfermos, deberá ser considerado con mayor razón en los leucémicos.

No obstante, a pesar de todos los tratamientos que tienden a combatir los síndromes anémicos y hemorrágicos, los síndromes infecciosos y agranulocíticos, los cuidados de orden general, higiénico y dietético, a pesar de toda la medicación físico-química, hormonal y antibiótica, pretendida más o menos específica curadora, es necesario confesar de que no hay hasta el momento presente ningún tratamiento específico curador de las leucemias. Con todas las nuevas medicaciones no se logra tampoco como dicen los tratados prolongar la vida, sino que se consigue más bien prolongarle la agonía a estos pobres enfermos, señalados por el Destino.

Imp. LIGU